

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年3月29日 (29.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/21583 A1

(51) 国際特許分類7: C07C 259/06, 317/46, 323/63, C07D 209/18, 211/34, 213/56, 263/56, 273/01, 277/66, 295/08, 295/14, 307/38, 307/79, 307/91, 317/60, 333/24, 333/60, 413/10, A61K 31/16, 31/341, 31/343, 31/36, 31/381, 31/404, 31/42, 31/423, 31/4245, 31/428, 31/44, 31/445, 31/5375, A61P 1/04, 1/16, 3/00, 3/10, 13/12, 15/00, 17/06, 19/10, 29/00, 31/00, 35/00, 35/02, 37/06, 43/00

島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 岸本忠三 (KISHIMOTO, Tadamitsu) [JP/JP]; 〒584-0021 大阪府富田林市中野町3丁目5番31号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06506

(22) 国際出願日: 2000年9月22日 (22.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/270459 1999年9月24日 (24.09.1999) JP
特願2000/206649 2000年7月7日 (07.07.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 金野美登志 (KONNO, Mitoshi) [JP/JP]. 坂木克人 (SAKAKI, Katsuhito) [JP/JP]. 仲 正夫 (NAKA, Masao) [JP/JP]. 小西幹夫 (KONISHI, Mikio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

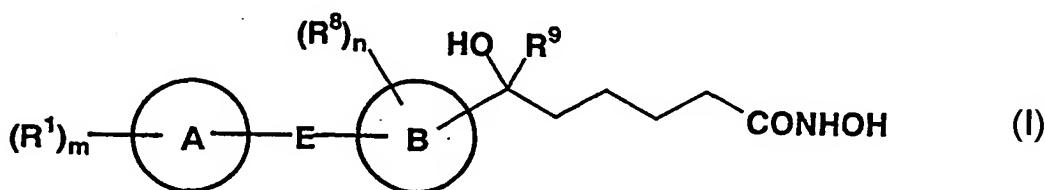
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: HYDROXAMIC ACID DERIVATIVES, PROCESS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ヒドロキサム酸誘導体化合物、その製造方法及びその化合物を有効成分とする医薬

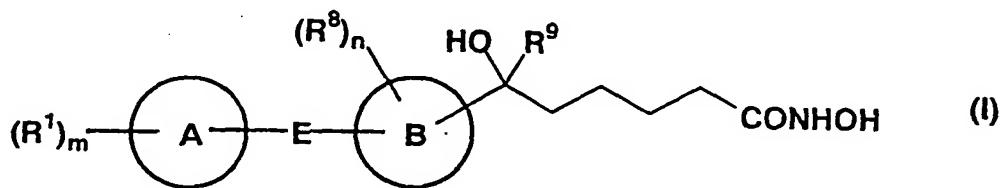


(57) Abstract: Hydroxamic acid derivatives represented by general formula (I), nontoxic salts thereof or prodrugs of the same (wherein each symbol is as defined in the description). Because of inhibiting the production of IL-6, the compounds of the general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for various inflammatory diseases, sepsis, multiple myeloma, plasma cell leukemia, osteoporosis, cachexia, psoriasis, nephritis, kidney cell cancer, Kaposi's sarcoma, rheumatoid arthritis, hypergammaglobulinemia, Casleman's disease, artial myxoma, diabetes, autoimmune diseases, hepatitis, colon inflammation, graft-versus-host disease, inflammation and endometriosis.



(57) 要約:

式 (I) で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩またはそれらのプロドラッグ体 (式中の記号は明細書記載の通りの意味を表す。)。



式 (I) の化合物は、IL-6 産生を阻害し、各種炎症性疾患、敗血症、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、腎炎、腎細胞癌、カポジ肉腫、慢性関節リウマチ、高ガンマグロブリン血症、キャッスルマン病、心房内粘液腫、糖尿病、自己免疫疾患、肝炎、大腸炎、移植片対宿主病、感染症、子宮内膜症の予防および/または治療剤として有用である。

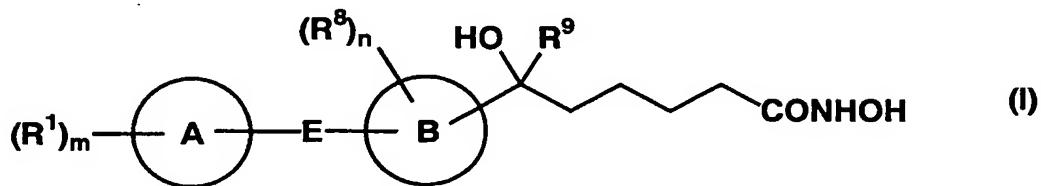
明細書

ヒドロキサム酸誘導体化合物、その製造方法及びその化合物を有効成分とする医薬

5 技術分野

本発明は、ヒドロキサム酸誘導体、その製造方法、およびその誘導体を有効成分として含有するIL-6産生阻害剤に関する。

さらに詳しくは、(1)一般式(I)



10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。)で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩およびそれらのプロドラッグ体を有効成分として含有するIL-6産生阻害剤、

(2)前記一般式(I)で示される新規なヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩およびそれらのプロドラッグ体、および

15 (3)前記一般式(I)で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩およびそれらのプロドラッグ体の製造方法に関する。

背景技術

サイトカインは生体防御機構の中で重要な役割を果す多機能性因子であり、20 種々の生命現象に深く関わっている。しかし疾患においても、その過剰産生あるいはそれに対する過剰反応が原因と考えられる例が多く存在する。

IL-6は、T細胞、B細胞、マクロファージ、腎メサンギウム細胞、線維芽細胞など種々の細胞より産生されるサイトカインであり、B細胞の抗体

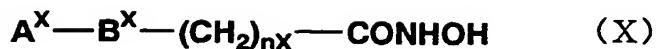
産生細胞への分化誘導、T細胞の活性化、血小板増加誘導、肝細胞からの急性期蛋白質の産生誘導など様々な生理作用が知られている。しかし、種々の炎症、自己免疫、および腫瘍性疾患において、異常なIL-6の産生が観察され、これらの疾患の病原においてある役割を果すことが示唆されている。

5 またIL-6を強制的に発現させたモデル動物を用いた実験において種々の病態が再現され、IL-6産生異常と疾患の関連性がさらに強く示されている（Biochem. J., 265, 621 (1990)、Immunol. Today, 11, 443 (1990)、J. Autoimmun., 5 Suppl A, 123 (1992)、Clin. Immunol. Immunopathol., 62, S60 (1992)参照）。

従って、IL-6の産生を阻害することにより、炎症性疾患を代表とする種々の病態に対する改善効果が期待される。本発明はこれらのサイトカインを対象としてその産生を抑制することにより、疾患治療薬となり得る新規な化合物を提供するものである。

本発明に係る化合物の臨床応用としては、IL-6の産生異常、あるいはそれに対する過剰反応が病態の成因および増悪に関与すると考えられる疾患を対象とすることができます。IL-6産生阻害剤としては、例えば各種炎症性疾患、敗血症、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、腎炎、腎細胞癌、カポジ肉腫、慢性関節リウマチ、高ガンマグロブリン血症、キャッスルマン病、心房内粘液腫、糖尿病、自己免疫疾患、肝炎、大腸炎、移植片対宿主病、感染症、子宮内膜症の予防および／または治療があげられる（J. Immunol., 145, 4185 (1990)、J. Exp. Med., 172, 1505 (1990)、J. Clin. Invest., 87, 739 (1991)、J. Clin. Invest., 89, 1681 (1992)、EMBO J., 13, 1189 (1994)、Hematol. Oncol. Clin. North Am., 11, 159 (1997)、Cytokines Cell Mol. Ther., 4(3), 161 (1998)、Folia Med. (Plovdiv), 41(1), 78 (1999)、JPEN J. Parenter Enteral Nutr., 23(5), S20 (1999)、J. Infect. Dis., 180(1), 10 (1999)、Am. J. Obstet. Gynecol., 176(3), 25, 593 (1997)参照）。

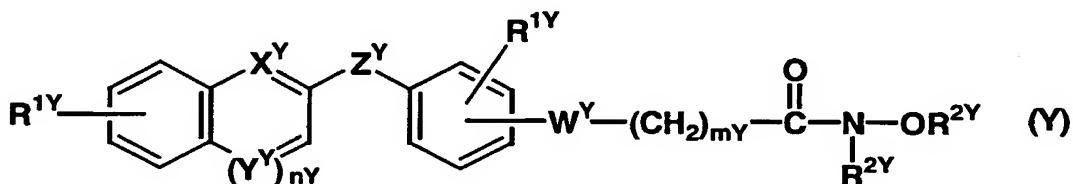
例えば、特開昭59-46244号明細書には、一般式（X）



[式中、 A^x は $R^x X^x m^x$ （ここで、 R^x はフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、 X^x はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、 m^x は0、1または2を示し、 m^x 個の X^x は同一または異なることができる。）を示し、 B^x は $-CH_2OH$ 、 $-CH-$ 、 $-O-$ および $-CO-$ を示し、 n は2～10の整数を示す。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体が、抗原虫剤として有用であることが開示されている。

10 また、米国特許番号 4,769,461 号には、一般式 (Y)



[式中、W^Yは単結合、-O-、-S-、-NR^{2Y}-、-CH(OH)-、-NR^{2Y}-CO-を表し、X^YはN、CR^{2Y}を表し、nY=0の場合、YYはO、S、NR^{2Y}、C(R^{2Y})₂を表し、nY=1の場合、YYはN、CR^{2Y}を表し、
 15 Z^Yは-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂NR^{2Y}-、-O-、-S-、-NR^{2Y}-、-CO-、-CONR^{2Y}-、-CHR^{2Y}CHR^{2Y}-、-C(R^{2Y})=C(R^{2Y})-、-C≡C-を表し、R^{1Y}は水素、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、ハロゲンを表し、R^{2Y}は水素、低級アルキル基を表し、
 20 nYは0または1を表し、mYは1~6を表す。ただし、W^Yが単結合を表す場合、mYは0~5を表す。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体がシクロオキシゲナーゼおよびリポキシゲ

ナーゼを阻害することによって、抗炎症剤または抗アレルギー剤として有用であることが開示されている。

発明の開示

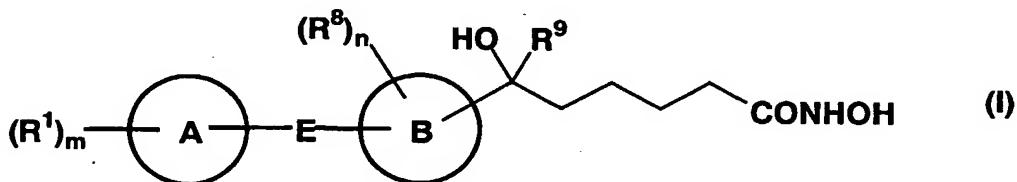
5 本発明者らは、IL-6産生阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示されるヒドロキサム酸誘導体またはそれらの非毒性塩が目的を達成することを見出した。

本発明の一般式(I)で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩またはそれらのプロドラッグ体は、これまで、IL-6産生阻害剤としては、全く知られていない化合物である。また、一般式(I)で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩またはそれらのプロドラッグ体の多くは、これまで全く知られていない新規な化合物である。

本発明は、

1) 一般式(I)

15



[式中、R¹は

- (a) C 1～8 アルキル基、
- (b) C 2～8 アルケニル基、
- (c) C 2～8 アルキニル基、
- 20 (d) ハロゲン原子、
- (e) ニトロ基、
- (f) ニトリル基、
- (g) トリフルオロメチル基、

(h) トリフルオロメトキシ基、

(i) $-\text{O R}^2$ 基、

(j) $-\text{S R}^2$ 基、

(k) $-\text{N R}^3 \text{R}^4$ 基、

5 (l) $-\text{C O R}^5$ 基、

(m) ケト基、

(n) Cyc 1基、

(o) $-\text{O R}^2$ 基、 $-\text{S R}^2$ 基、 $-\text{N R}^3 \text{R}^4$ 基、 $-\text{C O R}^5$ 基またはCyc 1基によって置換されたC 1～8アルキル基、

10 (p) $-\text{S O}_2 \text{R}^{10}$ 基、

(q) $-\text{O}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{O R}^{11}$ 基、

(r) ニトリル基、 $-\text{S O}_2 \text{R}^{10}$ 基または $-\text{O}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{O R}^{11}$ 基によって置換されたC 1～8アルキル基、

(s) $-\text{O}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基、

15 (t) $-\text{S}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基、

(u) $-\text{O}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基または $-\text{S}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基によって置換されたC 1～8アルキル基、

(v) $-\text{O R}^2$ 基、 $-\text{S R}^2$ 基、 $-\text{N R}^3 \text{R}^4$ 基、 $-\text{C O R}^5$ 基、Cyc 1基、

20 ニトリル基、 $-\text{S O}_2 \text{R}^{10}$ 基、 $-\text{O}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{O R}^{11}$ 基、 $-\text{O}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基または $-\text{S}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基によって置換されたC 2～8アルケニル基、または

(w) $-\text{O R}^2$ 基、 $-\text{S R}^2$ 基、 $-\text{N R}^3 \text{R}^4$ 基、 $-\text{C O R}^5$ 基、Cyc 1基、

25 ニトリル基、 $-\text{S O}_2 \text{R}^{10}$ 基、 $-\text{O}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{O R}^{11}$ 基、 $-\text{O}-$ (C 1～8アルキレン基) $-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基または $-\text{S}-$ (C 1～8

アルキレン基) $-NR^{12}R^{13}$ 基によって置換された C 2 ~ 8 アルキニル基を表し、

R^2 は水素原子、 C 1 ~ 8 アルキル基、 C 2 ~ 9 アシル基または C y c 1 基を表し、

5 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、 C 1 ~ 8 アルキル基、 C 2 ~ 9 アシル基または C y c 1 基を表し、

R^5 は水酸基、 C 1 ~ 8 アルキル基、 C 1 ~ 8 アルコキシ基、 $-NR^6R^7$ 基または C y c 1 基を表し、

10 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素原子、 C 1 ~ 8 アルキル基または C y c 1 基を表し、

R^{10} は C 1 ~ 8 アルキル基または C y c 1 基を表し、

C y c 1 基は C 3 ~ 7 の単環式炭素環または 1 ~ 4 個の窒素原子、 1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 5 ~ 7 員の単環式ヘテロ環を表し、

15 R^{11} は水素原子、 C 1 ~ 8 アルキル基、 C 2 ~ 9 アシル基または C y c 1 基を表し、

R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して水素原子、 C 1 ~ 8 アルキル基、 C 2 ~ 9 アシル基または C y c 1 基を表し、

m は 0 または 1 ~ 5 の整数を表し、

20 環 A は C 3 ~ 15 の単環、二環、三環式炭素環または 1 ~ 4 個の窒素原子、 1 ~ 2 個の酸素原子および／または 1 ~ 2 個の硫黄原子を含む 5 ~ 18 員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表し、

環 B は C 5 ~ 15 の単環、二環、三環式炭素環アリールまたは 1 ~ 4 個の窒素原子、 1 ~ 2 個の酸素原子および／または 1 ~ 2 個の硫黄原子を含む 5 ~

25 18 員の単環、二環、三環式ヘテロアリール環を表し、

E は単結合、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ を表し、

R⁸は

- (a) C 1～8 アルキル基、
- (b) C 1～8 アルコキシ基、
- (c) ハロゲン原子、
- 5 (d) ニトロ基、
- (e) ニトリル基、
- (f) トリフルオロメチル基、または
- (g) トリフルオロメトキシ基を表す。

ただし、Eが単結合を表す場合、R¹とR⁸は一緒になって、C 1～4 アルキ

10 レン基を表してもよい。

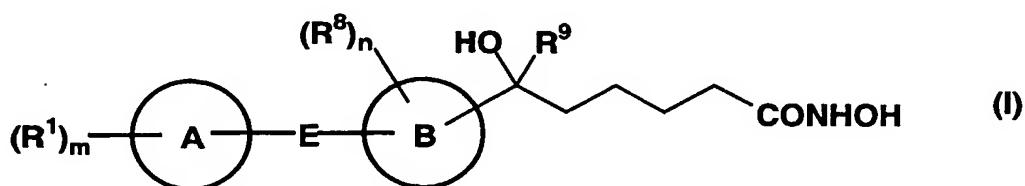
nは0または1～5の整数を表し、

R⁹は水素原子、C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基またはC 2～8 アルキニル基を表す。】

で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩またはそれらのプロド

15 ラッグ体を有効成分とするIL-6産生阻害剤、

2) 一般式 (I)



[式中、R¹は

- (a) C 1～8 アルキル基、
- 20 (b) C 2～8 アルケニル基、
- (c) C 2～8 アルキニル基、
- (d) ハロゲン原子、
- (e) ニトロ基、

- (f) ニトリル基、
- (g) トリフルオロメチル基、
- (h) トリフルオロメトキシ基、
- (i) $-\text{O R}^2$ 基、
- 5 (j) $-\text{S R}^2$ 基、
- (k) $-\text{N R}^3 \text{R}^4$ 基、
- (l) $-\text{C O R}^5$ 基、
- (m) ケト基、
- (n) Cyc1基、
- 10 (o) $-\text{O R}^2$ 基、 $-\text{S R}^2$ 基、 $-\text{N R}^3 \text{R}^4$ 基、 $-\text{C O R}^5$ 基またはCyc1基によって置換されたC1～8アルキル基、
- (p) $-\text{S O}_2 \text{R}^{10}$ 基、
- (q) $-\text{O}-(\text{C1} \sim 8 \text{アルキレン基})-\text{O R}^{11}$ 基、
- (r) ニトリル基、 $-\text{S O}_2 \text{R}^{10}$ 基または $-\text{O}-(\text{C1} \sim 8 \text{アルキレン基})$
- 15 $-\text{O R}^{11}$ 基によって置換されたC1～8アルキル基、
- (s) $-\text{O}-(\text{C1} \sim 8 \text{アルキレン基})-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基、
- (t) $-\text{S}-(\text{C1} \sim 8 \text{アルキレン基})-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基、
- (u) $-\text{O}-(\text{C1} \sim 8 \text{アルキレン基})-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基または $-\text{S}-(\text{C1} \sim 8 \text{アルキレン基})-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基によって置換されたC1～8アルキ
- 20 ル基、
- (v) $-\text{O R}^2$ 基、 $-\text{S R}^2$ 基、 $-\text{N R}^3 \text{R}^4$ 基、 $-\text{C O R}^5$ 基、Cyc1基、ニトリル基、 $-\text{S O}_2 \text{R}^{10}$ 基、 $-\text{O}-(\text{C1} \sim 8 \text{アルキレン基})-\text{O R}^{11}$ 基、 $-\text{O}-(\text{C1} \sim 8 \text{アルキレン基})-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基または $-\text{S}-(\text{C1} \sim 8 \text{アルキレン基})-\text{N R}^{12} \text{R}^{13}$ 基によって置換されたC2～8アルケニル基、
- 25 または
- (w) $-\text{O R}^2$ 基、 $-\text{S R}^2$ 基、 $-\text{N R}^3 \text{R}^4$ 基、 $-\text{C O R}^5$ 基、Cyc1基、

ニトリル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 基、 $-\text{O}-$ (C1～8アルキレン基) $-\text{OR}^{11}$ 基、 $-\text{O}-$ (C1～8アルキレン基) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基または $-\text{S}-$ (C1～8アルキレン基) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基によって置換されたC2～8アルキニル基を表し、

5 R²は水素原子、C1～8アルキル基、C2～9アシル基またはCyc1基を表し、

R³およびR⁴は、それぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、C2～9アシル基またはCyc1基を表し、

10 R⁵は水酸基、C1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 基またはCyc1基を表し、

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基またはCyc1基を表し、

R¹⁰はC1～8アルキル基またはCyc1基を表し、

15 Cyc1基はC3～7の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環を表し、

R¹¹は水素原子、C1～8アルキル基、C2～9アシル基またはCyc1基を表し、

20 R¹²およびR¹³は、それぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、C2～9アシル基またはCyc1基を表し、

mは0または1～5の整数を表し、

環AはC3～15の単環、二環、三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表し、

25 環BはC5～15の単環、二環、三環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子を含む5～

1 8員の単環、二環、三環式ヘテロアリル環を表し、

Eは単結合、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、

R^8 は

(a) C 1～8アルキル基、

5 (b) C 1～8アルコキシ基、

(c) ハロゲン原子、

(d) ニトロ基、

(e) ニトリル基、

(f) トリフルオロメチル基、または

10 (g) トリフルオロメトキシ基を表す。

ただし、Eが単結合を表す場合、 R^1 と R^8 は一緒になって、C 1～4アルキレン基を表してもよい。

nは0または1～5の整数を表し、

R^9 は水素原子、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～

15 8アルキニル基を表す。

ただし、Eが $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表す場合、環AはC 3～7の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環を表すものとする。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩またはそれらのプロド

20 ラッグ体、

3) 前記一般式(I)で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩およびそれらのプロドラッグ体の製造方法に関する。

発明の詳細な説明

25 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよ

び分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l、(+)、(-)体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においてC 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。

C 2～8アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体である。

C 2～8アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体である。

ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。

C 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体である。

C 1～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体である。

C 2～9アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル基およびこれらの異性体である。

C 1～8 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体である。

C 3～7 の単環式炭素環とは、C 3～7 の単環式芳香族炭素環、その一部が飽和した炭素環およびすべてが飽和した炭素環を意味する。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

1～4 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または1 個の硫黄原子を含む5～7 員の単環式ヘテロ環とは、1～4 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または1 個の硫黄原子を含む5～7 員の単環式ヘテロアリールおよびその一部またはすべてが飽和したものを意味する。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアアジン、チアジアジン、チアアゼピン、チアジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、

ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾーン、テトラヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾーン、テトラヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

10 C 3～15の単環、二環、三環式炭素環とは、C 3～15の単環、二環、三環式芳香族炭素環、その一部が飽和した炭素環およびすべてが飽和した炭素環を意味する。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペニタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナントレイン、アントラセン、アセナフチレン、ビフェニレン、パーアヒドロペンタレン、パーアヒドロインデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーアヒドロナフタレン、パーアヒドロアズレン、パーアヒドロフルオレン、パーアヒドロフェナントレイン、パーアヒドロアントラセン、パーアヒドロアセナフチレン、パーアヒドロビフェニレン環等が挙げられる。

1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環、三環式ヘテロ環とは、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環、三環式ヘテロアリールおよびその一部またはすべてが飽和したものを意味する。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、

アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チains (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チア5 アジン、チアジアジン、チアアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベン10 ソフラン、ジベンゾチオフェン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テ15 トライドロアゼピン、テトライドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトライドロフラン、ジヒドロピラン、テトライドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトライドロチオフェン、ジヒドロチains (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトライドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトライドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトライドロオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトライドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトライドロオキサジアゾール、テトライドロオキサアジン、テトライドロオキサアゼピン、テトライドロオキサジアゼピン、テトライドロチアジアゾール、テトライドロチアアジン、テトライドロチアジン、テトライドロチア20 アゼピン、テトライドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーキドロベンゾフ25

ラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロ
ベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオ
フェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒ
ドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロ
5 キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロ
イソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロ
フタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒド
ロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パー
ヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パー
10 ヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒ
ドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾ
ール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロ
ベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、
ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベ
15 ンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、インドロオキソアゼピン、インドロテト
ラヒドロオキサゼピン、インドロオキサジアゼピン、インドロテトラヒドロ
オキサジアゼピン、インドロチアアゼピン、インドロテトラヒドロチアアゼ
ピン、インドロチアジアゼピン、インドロテトラヒドロチアジアゼピン、イ
ンドロアゼピン、インドロテトラヒドロアゼピン、インドロジアゼピン、イ
20 ンドロテトラヒドロジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、
ベンゾトリアゾール、イミダゾチアゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラ
ヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テト
ラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジ
ヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジ
25 ベンゾチオフェン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、1, 3-ジオキサインダン、1, 4-ジオキソテトラヒドロナフタレ

ン環等が挙げられる。

C 5～15の単環、二環、三環式炭素環アリールとは、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロヘプタトリエン、ベンゼン、インデン、ナフタレン、フルオレン、アントラセン環等が挙げられる。

1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環、三環式ヘテロアリール環とは、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、

10 オキセピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチ15 オフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサアゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン環等が挙げられる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

は紙面の向こう側（すなわち α －配置）に結合していることを表し、



は紙面の手前側（すなわち β －配置）に結合していることを表し、



5 は α －、 β －またはそれらの混合物であることを表し、



は、 α －配置と β －配置の混合物であることを表す。

[塩]

10 本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。例えば、一般的な塩、酸付加塩、水和物塩等が挙げられる。

本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、

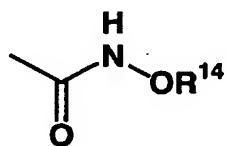
15 アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ペンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N－メチル-D－グルカミン等）の塩が挙げられる。

20 本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイ

ン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

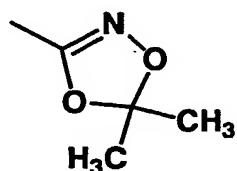
また、本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

さらに、本発明のプロドラッグ体とは、一般式（I）中の $-\text{CONHOH}$ 基が、



（式中、 R^{14} はC 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基によって置換されたC 1～8アルキル基を表す。）

または



に変換されたものを意味する。

本発明化合物のうち、環Aとしては、C 3～10の単環、二環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～10員の単環、二環式ヘテロ環が好ましい。特に、C 5～7の単環式炭素環または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～10員の単環、二環式ヘテロ環が好ましい。より好ましいのは、ベンゼン、シクロヘキサン、ベンゾオキサン、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン環である。

R^1 としては、(1) $C1 \sim 8$ アルキル基、(2) $-OR^2$ 基、(3) $-SR^2$ 基、(4) ハロゲン原子、(5) Cyc1、(6) $-NR^3R^4$ 基または(7) $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、ハロゲン原子、Cyc1、 $-NR^3R^4$ 基によって置換された $C1 \sim 8$ アルキル基が好ましい。特に、(1) $C1 \sim 8$ アルキル基、
5 (2) $C1 \sim 8$ アルコキシ基、(3) $C1 \sim 8$ アルキルチオ基、(4) ハロゲン原子、(5) 1~4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環式ヘテロ環、(6) ジ($C1 \sim 8$ アルキル基)アミノ基または(7) $C1 \sim 8$ アルコキシ基、 $C1 \sim 8$ アルキルチオ基、
10 ハロゲン原子、1~4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5~7員の単環式ヘテロ環、ジ($C1 \sim 8$ アルキル基)アミノ基によって置換された $C1 \sim 8$ アルキル基が好ましい。より好ましいのは、メチル基、メトキシ基、メチルチオ基、塩素原子、ジメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、モルホリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、ジメチルアミノメチル基、ジプロピルアミノメチル基、モルホリン-1-イルメチル基、ピペリジン-1-イルメチル基、
15 ピペラジン-1-イルメチル基である。

水酸基の立体異性体としては、R体、S体またはそれらの混合物が好ましい。特に、R体またはS体が好ましい。より好ましいのはS体である。

E としては、単結合、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ が好ましく、より好ましいのは、単結合または $-C\equiv C-$ である。

環Bとしては、 $C5 \sim 10$ の単環、二環式炭素環アリールまたは1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1~2個の硫黄原子を含む5~15員の単環、二環式ヘテロアリールが好ましい。特に好ましいのは、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、チオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾール環である。

R^8 としては、 $C1 \sim 4$ アルキル基が好ましい。特に好ましいのは、メチル

基である。

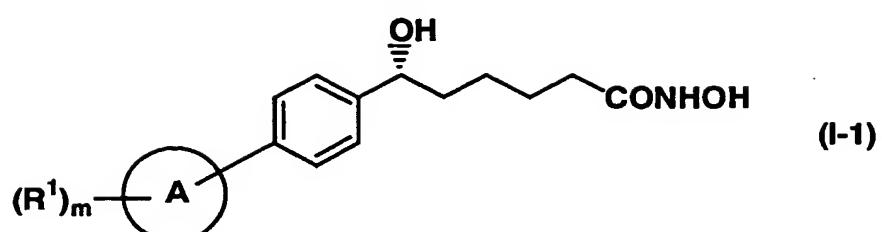
R^9 としては、水素原子、C 1～4 アルキル基、C 2～4 アルケニル基、C 2～4 アルキニル基が好ましい。特に好ましいのは、水素原子、メチル基、アリル基である。

5 m としては、0 または 1～5 の整数が好ましい。特に好ましいのは、0 または 1 である。

n としては、0 または 1～5 の整数が好ましい。特に好ましいのは、0 または 1 である。

本発明で用いるより好ましい化合物としては、後述する実施例で製造した
10 化合物および以下の表 1～7 で示される化合物およびそれらの塩等が挙げられる。

表 1



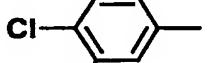
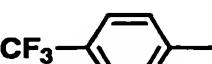
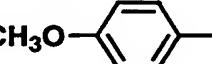
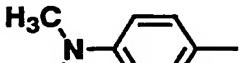
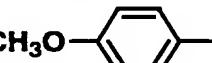
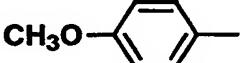
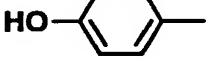
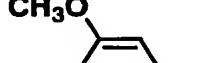
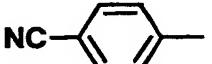
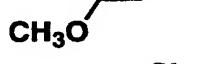
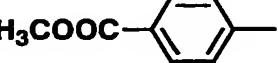
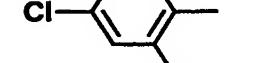
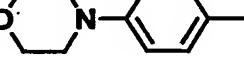
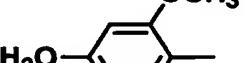
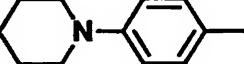
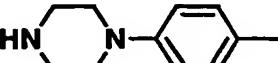
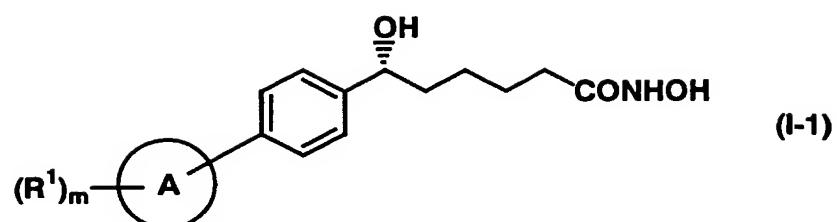
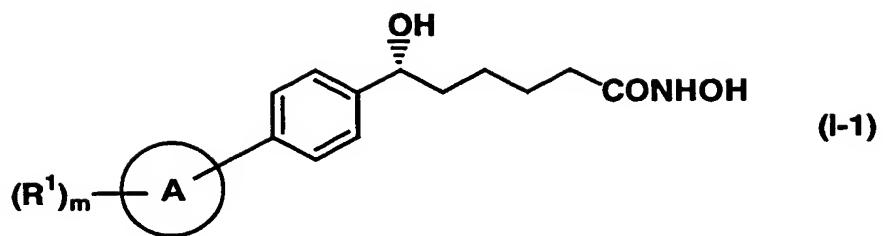
No.	$(R^1)_m - A -$	No.	$(R^1)_m - A -$
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9			
10			

表 2



No.	$(R^1)_m - A -$	No.	$(R^1)_m - A -$
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

表 3



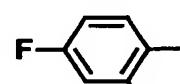
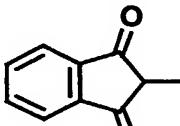
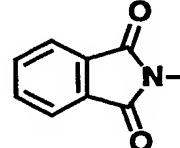
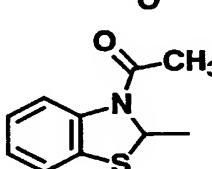
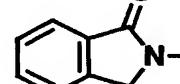
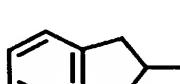
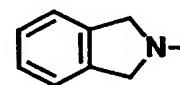
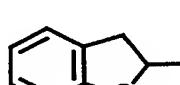
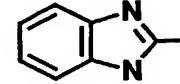
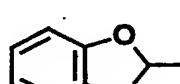
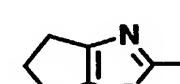
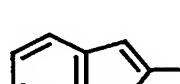
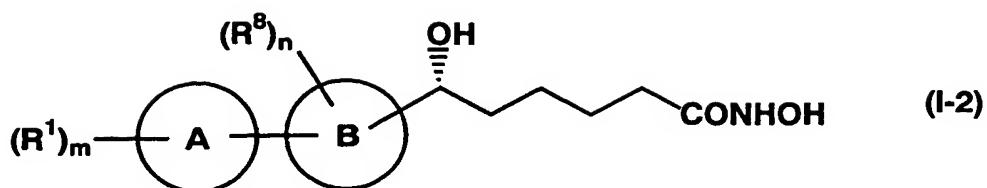
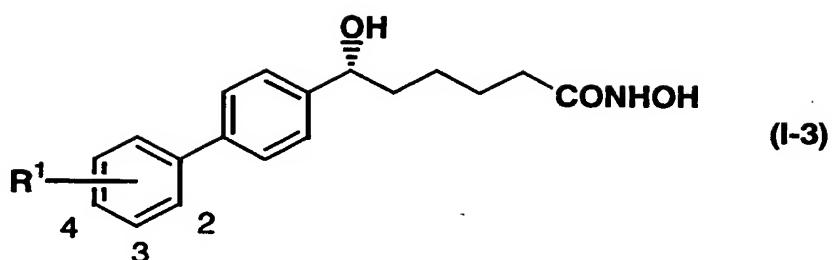
No.	$(R^1)^m - A -$	No.	$(R^1)^m - A -$
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

表 4



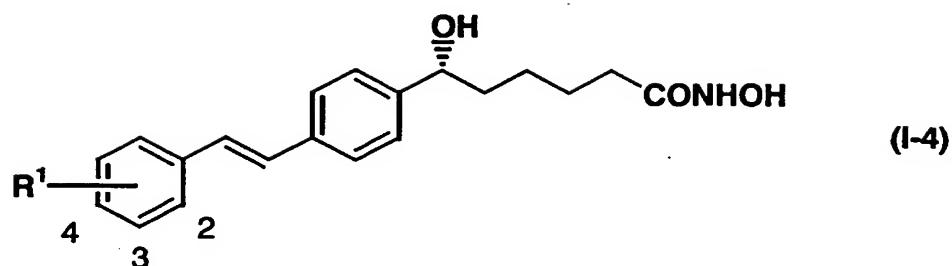
No.	$(R^1)_m - A -$	$(R^8)_n - B -$
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

表 5



No.	R^1	No.	R^1
1	4- 	8	3-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
2	3- 	9	2-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
3	2- 	10	4-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
4	3- 	11	3-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
5	2- 	12	2-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
6	3- 	13	3-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
7	2- 	14	2-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
		15	4-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
		16	4-S-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
		17	4-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂
		18	4-S-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂

表 6



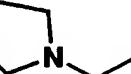
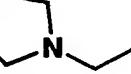
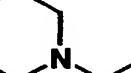
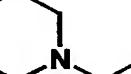
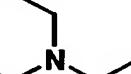
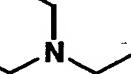
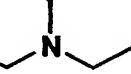
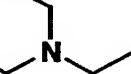
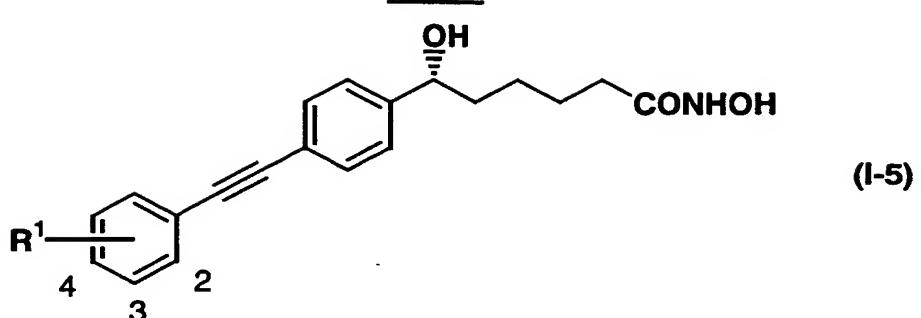
No.	R^1	No.	R^1
1	4- 	10	4-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
2	3- 	11	3-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
3	2- 	12	2-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
4	4- 	13	4-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
5	3- 	14	3-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
6	2- 	15	2-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
7	4- 	16	4-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
8	3- 	17	3-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
9	2- 	18	2-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
		19	4-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
		20	4-S-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
		21	4-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂
		22	4-S-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂

表 7



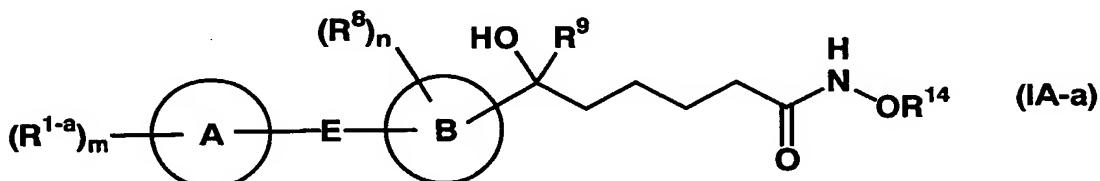
No.	R ¹	No.	R ¹
1	4-	10	4-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
2	3-	11	3-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
3	2-	12	2-CH ₂ -N(CH ₃) ₂
4	4-	13	4-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
5	3-	14	3-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
6	2-	15	2-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
7	4-	16	4-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
8	3-	17	3-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
9	2-	18	2-CH ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
		19	4-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
		20	4-S-(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂
		21	4-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂
		22	4-S-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂

[本発明化合物の製造方法]

本発明化合物である一般式（I）で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩またはそれらのプロドラッグ体は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造することができる。

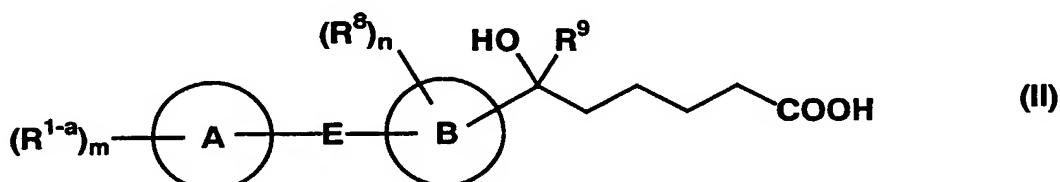
5 [1] 本発明化合物のうち、一般式（IA）で示されるプロドラッグ体は、以下の（a）～（c）の方法で製造することができる。

（a）一般式（IA）で示されるプロドラッグ体のうち、R¹基がアミノ基、チオール基、カルボキシル基を含有する基を表さない化合物、すなわち一般式（IA-a）



10

（式中、R^{1-a}は、R¹と同じ意味を表す。ただし、アミノ基、チオール基、カルボキシル基を含有する基を表さないものとし、他の記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物は、一般式（II）



15 （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物と一般式（III）



（式中、R¹⁴は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

このアミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

5 これらの方針を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と-20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン
10 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸
15 ハライドと0～40℃の温度で反応させることにより行なうこともできる。

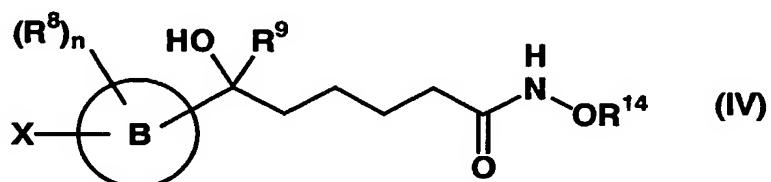
(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、酸ハライド（ビバロイルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒
25 (クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリ

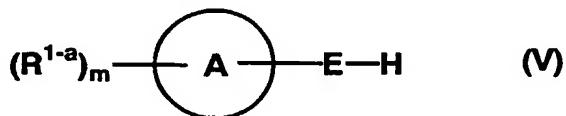
エチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 、 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC) 、 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) 、 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、 1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、 PPA) 等) を用い、 1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、 0~40°Cで反応させることにより行なわれる。

これら (1) 、 (2) および (3) の反応は、 いずれも不活性ガス (アルゴン、 窒素等) 雰囲気下、 無水条件で行なうことが望ましい。

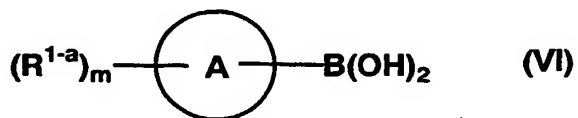
(b) 一般式 (IA) で示されるプロドラッグ体のうち、 前記した一般式 (IA-a) で示される化合物は、 一般式 (IV)



(式中、 Xはハロゲン原子を表し、 他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と一般式 (V)



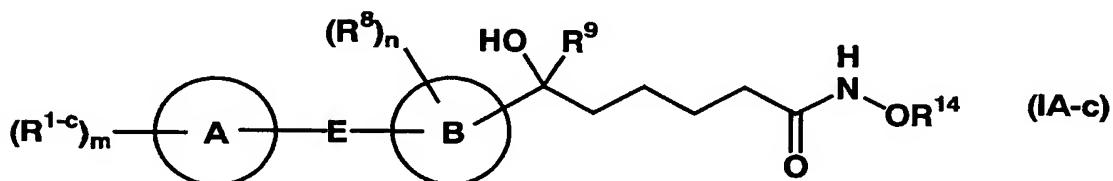
(式中、 すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物または一般式 (VI)



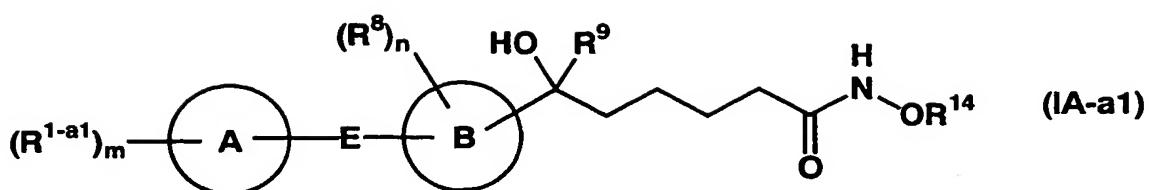
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物をカッピング反応に付すことにより製造することもできる。

この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、アセトン等）中、塩基（ナトリウムエチラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム等）および触媒（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $Pd(PPh_3)_4$ ）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $PdCl_2(PPh_3)_2$ ）、酢酸パラジウム（ $Pd(OAc)_2$ ）、パラジウム黒、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）ジクロロパラジウム（ $PdCl_2(dppf)_2$ ）、二塩化ジアリルパラジウム（ $PdCl_2(allyl)_2$ ）、ヨウ化フェニルビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $PhPdI(PPh_3)_2$ ）等）存在下、室温～120℃で反応させることにより行われる。

(c) 一般式 (IA) で示されるプロドラッグ体のうち、 R^1 基がアミノ基、チオール基、カルボキシル基のいずれかを含有する基を表す化合物、すなわち、一般式 (IA-c)



(式中、 R^{1-c} は、アミノ基、チオール基、カルボキシル基のうちいずれかを含有する基を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物は、前記一般式 (IA-a) のうちアミノ基、チオール基、カルボキシル基が保護された化合物、すなわち一般式 (IA-a1)



(式中、R^{1-a1}は、保護されたアミノ基、保護されたチオール基または保護されたカルボキシル基のうちいずれかを含有する基を表し、他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等が挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、アセトアミドメチル基、トリフェニルメチル基、アセチル基等が挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基等が挙げられる。

アミノ基、チオール基またはカルボキシル基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できるものであれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene ら, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

アミノ基、チオール基またはカルボキシル基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ条件下での脱保護反応、
- 20 (2) 酸性条件下での脱保護反応、
- (3) 加水素分解を用いる脱保護反応、
- (4) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

(2) 酸性条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解を用いる脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム－炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

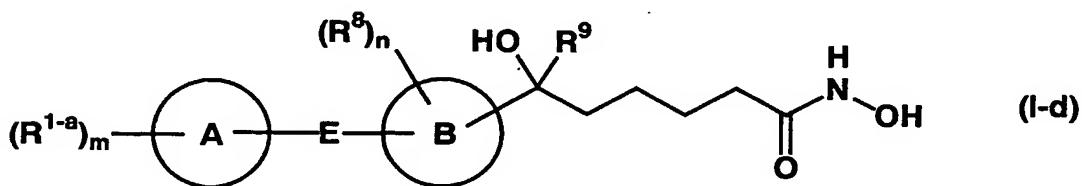
(4) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等）中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、ジメドン等）および／または有機酸（酢酸等）の存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）錯体等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い

分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

[2] 本発明化合物のうち、一般式(I)で示されるヒドロキサム酸誘導体は、以下の(d)および(e)の方法で製造することができる。

(d) 一般式(I)で示されるヒドロキサム酸誘導体うち、R¹基がアミノ基、
5 チオール基、カルボキシル基を含有する基を表さない化合物、すなわち一般式(I-d)



(すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、前記一般式(II)で示される化合物とヒドロキシルアミン(H₂N-OH)をアミド化

10 反応に付すことにより製造することができる。

このアミド化反応は、前記した方法と同様の操作によって行われる。

(e) 一般式(I)で示されるヒドロキサム酸誘導体は、前記一般式(I-A)で示される化合物を脱保護反応に付すことにより製造することができる。

このヒドロキサム酸の脱保護反応は公知であり、例えば

15 (1) アルカリ条件下での脱保護反応、

(2) 酸性条件下での脱保護反応、

(3) 加水素分解を用いる脱保護反応、等が挙げられる。

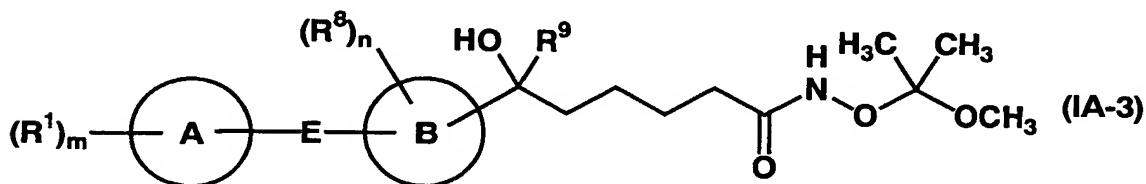
これらの脱保護反応は、前記した方法と同様の操作によって行われる。

本発明においてヒドロキサム酸の脱保護反応とは、当業者には容易に理解

20 できる一般的な脱保護反応、例えばアルカリ条件下での脱保護反応、酸条件下での脱保護反応、加水素分解を用いる脱保護反応を意味し、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

当業者には容易に理解できることであるが、ヒドロキサム酸の保護基としては *t* - ブチル基、 $-C(CH_3)_2-OCH_3$ およびベンジル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene ら、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 5 Wiley-Interscience, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

[3] 本発明化合物のうち、一般式 (I B) で示されるプロドラッグ体は、一般式 (I A) で示される化合物のうち、 R^{14} 基が 1 - メトキシ - 1 - メチルエチル基を表す化合物、すなわち一般式 (I A - 3)

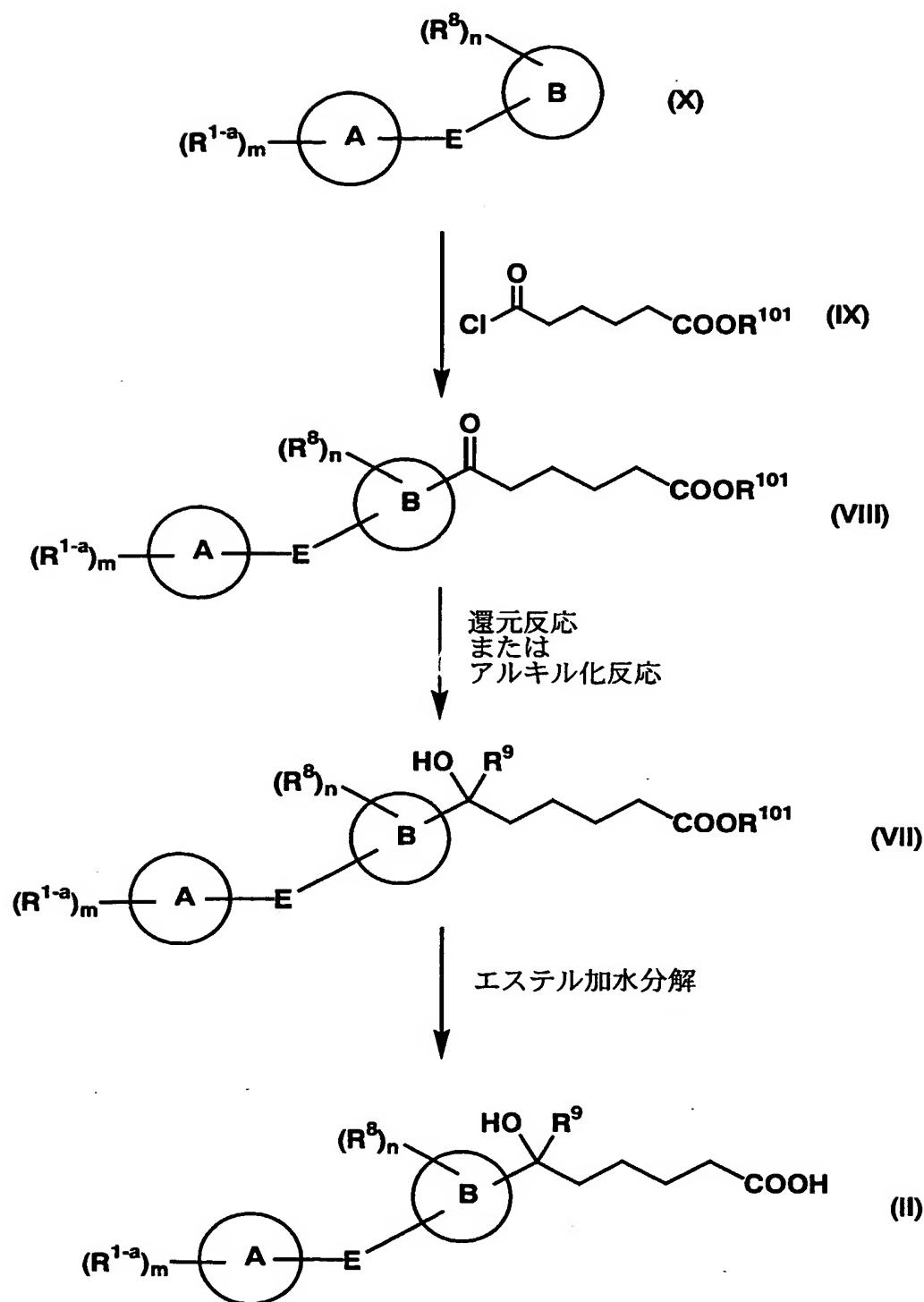


10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物を脱メタノール反応に付すことにより製造することができる。

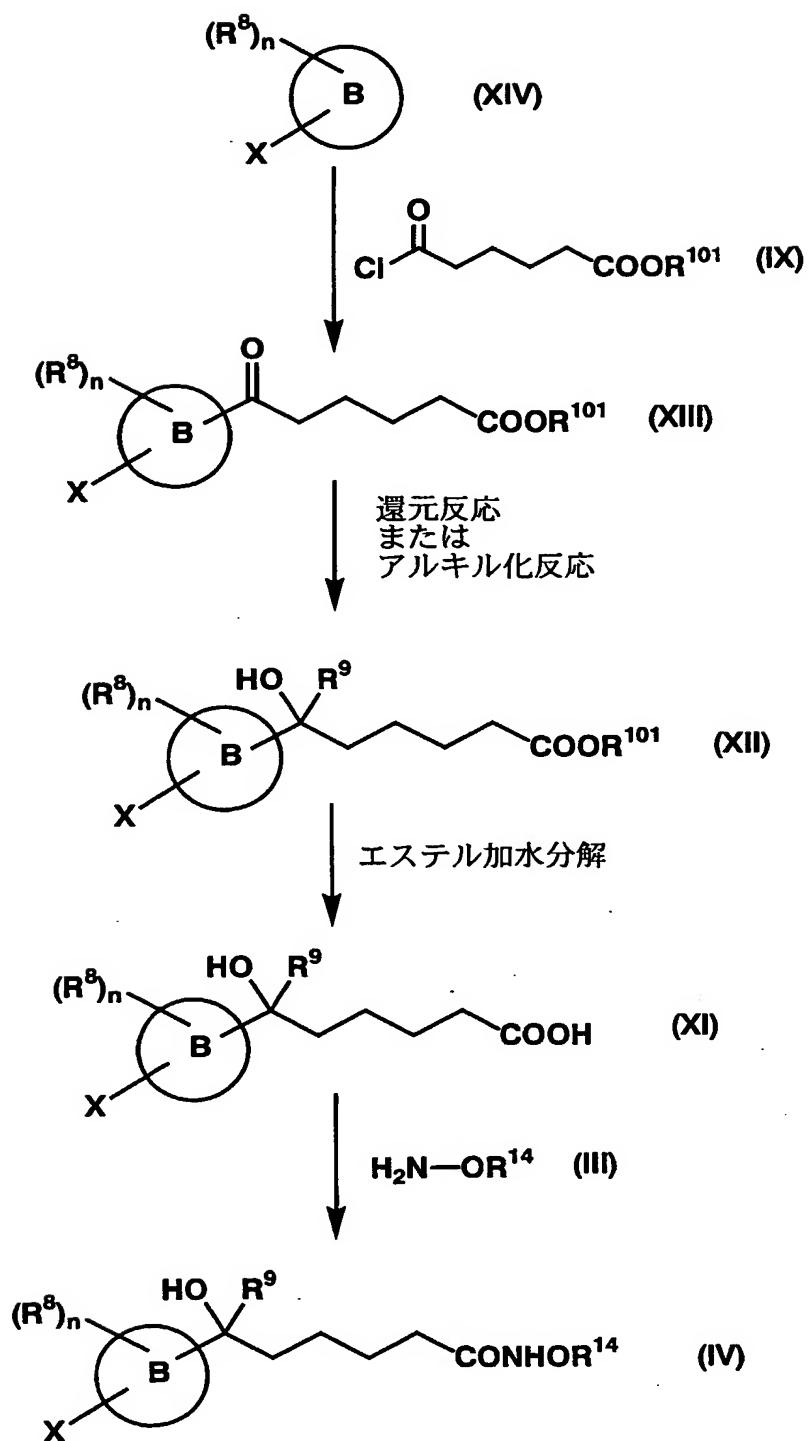
この脱メタノール反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ピリジン等）中、60～150℃の温度で行なわれる。

一般式 (II) および一般式 (I V) で示される化合物は、それ自体公知であるか、以下の反応工程式 1 および反応工程式 2 あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

反応工程式 1



反応工程式 2



反応工程式中、

R^{101} は C 1 ~ 4 アルキル基または $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 基を表し、

5 R^{1-a} 、 R^8 、 R^9 、 R^{14} 、環 A、環 B、E、m、n、X は前記と同じ意味を表す。

前記反応工程式中、各反応はそれぞれ公知の方法によって行なわれる。また、前記反応工程式において、出発物質として用いる一般式 (X)、一般式 (XIV)、一般式 (III)、一般式 (V) および一般式 (VI) で示される

10 化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体が公知であるか、または公知の方法によって製造することができる。

20

[本発明化合物の薬理活性]

本発明化合物が IL-6 産生阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

(1) A 5 4 9 細胞からの IL-6 産生に対する阻害活性測定

25

[実験方法]

1.5 × 10⁴ 個のヒト肺上皮由来細胞株 A 5 4 9 細胞を 100 μ l の 0.5% ワ

シ胎児血清（以下、F B S と略記する。）添加ダルベッコ改変イーグル培地（D M E M）に懸濁し、9 6 ウエルマイクロプレート中で一昼夜の培養後、ジメチルスルホキシド（D M S O）に溶解した種々の濃度の被検化合物 20 μ l および無血清D M E Mに溶解した 12.5 n g / m l の濃度の腫瘍懐死因子 5 - α （T N F - α （Genzyme 社、カタログ番号T N F - H））80 μ l を添加した。24 時間の培養後、100 μ l の培養上清を回収し、產生した I L - 6 量を酵素結合イムノソルベントアッセイ（E L I S A）法（R & D Systems 社、カタログ番号D 6 0 5 0）にて測定し、被検化合物の阻害活性を算出し、50% 產生阻害濃度（I C₅₀）を求めた。例えば、実施例 3 化合物 10 の I C₅₀ は 0.052 μ M であった。

（2）ヒト滑膜細胞からの I L - 6 產生に対する阻害活性測定

[実験方法]

3.0 \times 10³ 個のリウマチ患者の滑膜細胞を 200 μ l の 10% ウシ胎児血清添加D M E Mに懸濁し、9 6 ウエルマイクロプレート中で一昼夜の培養後、15 さらに無血清D M E Mで約 5 時間培養した。その後、ジメチルスルホキシド（D M S O）に溶解した種々の濃度の被検化合物 20 μ l および 2.5% ウシ胎児血清添加D M E Mに溶解した 5 n g / m l の濃度のインターロイキン-1 β （I L - 1 β （Genzyme 社、カタログ番号 80-3688-01））80 μ l を添加した。24 時間の培養後、100 μ l の培養上清を回収し、產生した I L - 20 6 量を E L I S A 法（R & D Systems 社、カタログ番号D 6 0 5 0）にて測定し、被検化合物の阻害活性を算出し、50% 產生阻害濃度（I C₅₀）を求めた。例えば、実施例 3 化合物の I C₅₀ は 0.041 μ M であった。

（3）ラットコラーゲン関節炎モデルに対する効果

[実験方法]

25 8 週齢の雌性D A ラット（S L C）を使用した。実験期間中、室温 24 \pm 2℃、湿度 55 \pm 5%、照明 1 日 12 時間サイクルに人工的に調整された動物室で

飼育した。動物には、固型飼料（C E – 2 ; 日本クレア）および水道水を自由摂取させ、1週間の予備飼育後、実験に供した。コラーゲン関節炎モデルは以下の方法により作製した。すなわち、ウシⅡ型コラーゲン（0.3%溶液、コラーゲン技術研修会；# K – 41, lot.11214, 以下、CIIと略す。）とフロ 5 インドの不完全アジュvant（adjuvant incomplete freund, DIDCO #0639-60, 以下、IFAと略す。）を用いて、CII : 生理食塩水 : IFAを1 : 1 : 2の比で混和した後、超音波処理（1分間隔で20秒×3回）にてエマルジョンを調製した。このエマルジョン（0.75mg of CII/mL）をラット背部皮内に 10 0.1mLずつ4ヶ所に投与した（day 0）。さらに、追感作として1週間後（day 10 7）に0.15mLの同エマルジョンを尾根部皮内に投与して関節炎を誘発した。被験化合物は0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁し、day 0からday 15 28の間、朝および夕の1日2回、経口ゾンデを用いて胃内に強制経口投与した。関節炎の評価は、Osterman T. et al. (Inflamm. Res., 44, 258-263, 1995) の方法に準じ、関節炎の程度をスコア化した。また、プレシスマーメーター（UNICOM, TK-101CMP）を用いて各個体の足容積を測定した。例えば、実施例3化合物は、10mg/kg/day (b.i.d.) で関節炎の発症を完全に抑制し、3mg/kg/dayの用量においても約60%の有意な関節炎スコアの改善ならびに足浮腫の抑制を示した。

20 [毒性]

本発明で用いる一般式（I）で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらのプロドラッグ体の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するため十分安全であると判断できる。

25 [医薬品への適用]

本発明で用いる化合物は、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、IL-

6 產生を阻害することで、例えば各種炎症性疾患、敗血症、多発性骨髄腫、
形質細胞性白血病、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、腎炎、腎細胞癌、カボジ肉腫、
慢性関節リウマチ、高ガンマグロブリン血症、キャッスルマン病、心房内粘
液腫、糖尿病、自己免疫疾患、肝炎、大腸炎、移植片対宿主病、感染症、子
5 宮内膜症の予防および／または治療に有用である。

一般式（I）で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、またはそれら
のプロドラッグ体を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、
経口または非経口の形で投与される。

10 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異
なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、
1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、
0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、
静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持
続投与される。

15 もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、
上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場
合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用
液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

20 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆
粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセル
が含まれる。

25 このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は
そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結
晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポ
リビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム等）、崩壊剤（纖

維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

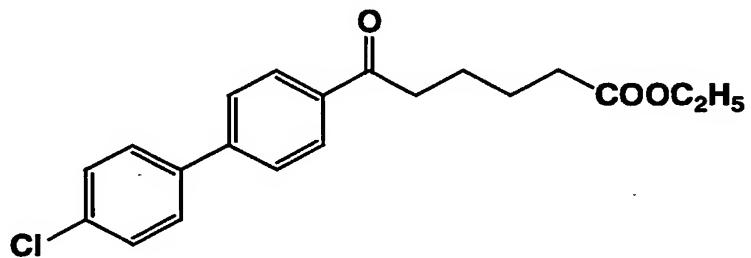
10 クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

15

参考例 1

エチル 6- (4- (4-クロロフェニル) フェニル) - 6-オキソヘキサノエート



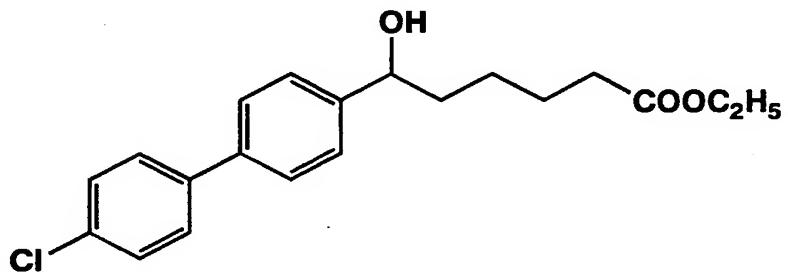
20 アジピン酸モノエチルエステル (34.8 g) に、塩化チオニル (7.2 ml) を加えた。反応混合物を 100 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、アジピン酸クロライドモノエチルエステルを得た。塩化アルミニウム (53.3 g)

のジクロロメタン (500 ml) 懸濁液に、5°Cで4-クロロピフェニル (37.7 g) を加えた。反応混合物を15分間攪拌した後、5°Cでアジピン酸クロライドモノエチルエステルのジクロロメタン (200 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をヘキサン／酢酸エチルで再結晶化し、乾燥し、下記の物性値を有する標題化合物 (53.8 g) を得た。

TLC : R_f 0.60 (クロロホルム) ,
 10 NMR (CDCl₃) : δ 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.03 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.38 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.95-1.60 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H)。

参考例 2

15 エチル 6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサノエート



参考例 1 で製造した化合物 (10.02 g) のジクロロメタン (300 ml) とメタノール (100 ml) の混合溶液に、0°Cで水素化ホウ素ナトリウム (5.4 g) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、下記の

物性値を有する標題化合物 (10.03 g) を得た。

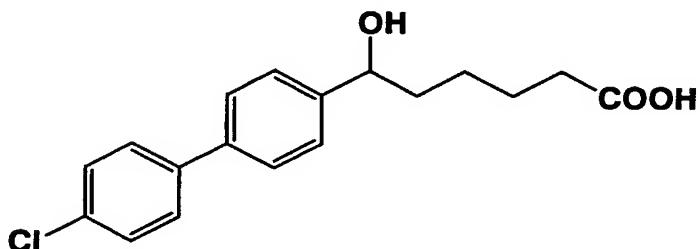
TLC : R_f 0.25 (クロロホルム) 、

NMR (CDCl₃) : δ 7.65-7.34 (m, 8H), 4.73 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.03 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.90-1.30 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.0Hz, 3H)。

5

参考例 3

6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサン酸



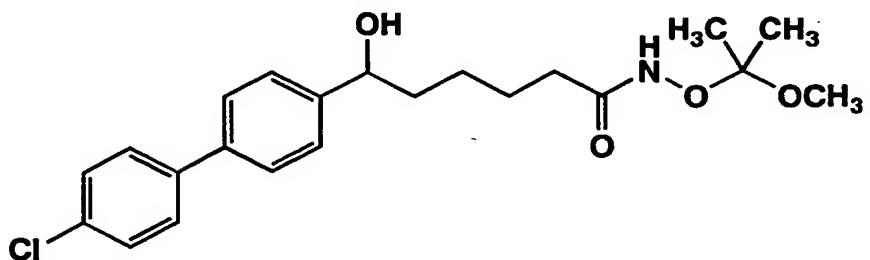
10 参考例 2 で製造した化合物 (10.03 g) のエタノール (100 ml) 溶液に、
2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。反応混合物を 60 °C で
1 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。
抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をイソプロピルアルコールで再結晶化し、乾燥し、下記の物性値を有する標題化合物 (9.12 g) を得た。

15 TLC : R_f 0.52 (クロロホルム : テトラヒドロフラン : 酢酸 = 10 : 4 : 1) 、

20 NMR (d₆-DMSO) : δ 11.80 (brs, 1H), 7.68 (d, J=8Hz, 2H), 7.61 (d, J=8Hz, 2H),
7.49 (d, J=8Hz, 2H), 7.40 (d, J=8Hz, 2H), 5.16 (brs, 1H), 4.65-4.40 (m, 1H), 2.18 (t,
J=7Hz, 2H), 1.80-1.05 (m, 6H)。

実施例 1

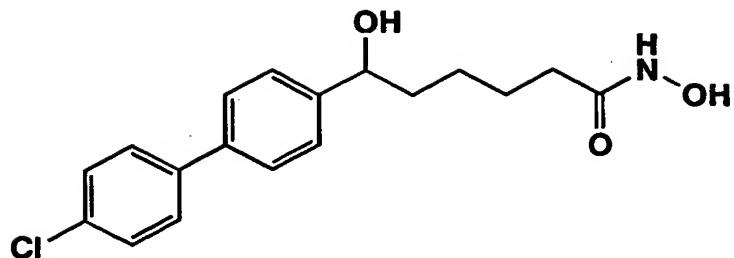
N-(1-メトキシ-1-メチル)エトキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



参考例3で製造した化合物(7.74g)のジメチルホルムアミド(150m1)
 5 溶液に、アルゴン雰囲気下、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(6.99g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(5.58g)、(1-メトキシ-1-メチルエチル)ヒドロキシアミン(8.0g)、トリエチルアミン(15.5m1)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン:トリエチルアミン=80:20:1)によって精製し、下記の物性値を有する本発明化合物(8.1g)を得た。
 10
 15
 20
 T L C : R_f 0.50 (酢酸エチル:メタノール=20:1)、
 N M R (CDCl₃) : δ 7.73 (brs, 1H), 7.60-7.35 (m, 8H), 4.74 (t, J=6Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.50-1.15 (m, 8H), 1.41 (s, 6H)。

実施例2

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド
 20



実施例 1 で製造した化合物 (7.27 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、濃塩酸 (2.0 ml) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、エタノールを加えて共沸した。得られた残渣に、酢酸エチルを加えて、析出した結晶をろ過し、乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物 (5.55 g) を得た。

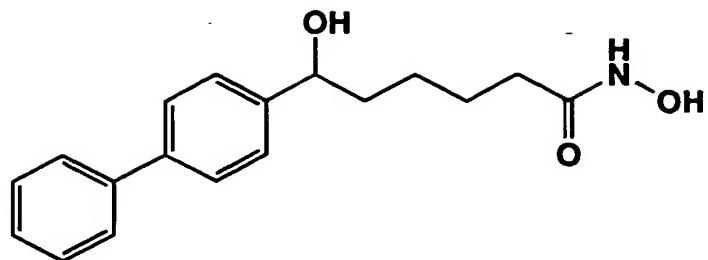
TLC : R_f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.15 (d, J=4.4Hz, 1H),
 10 4.54 (m, 1H), 1.93 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 2H)。

実施例 2 (1) ~ 2 (5)

4-クロロビフェニルの代わりに、相当するベンゼン誘導体を用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下 15 に示す本発明化合物を得た。

実施例 2 (1)

N-ヒドロキシ-6-(4-ビフェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

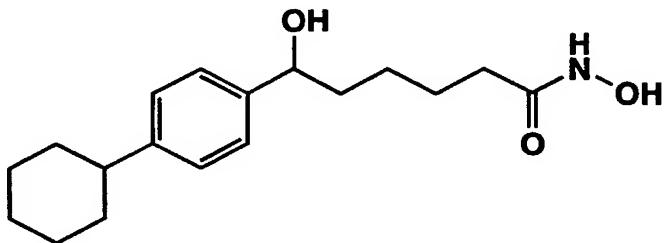


TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル : メタノール = 39 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (brs, 1H), 8.64 (brs, 1H), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.47-7.30 (m, 5H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 1.91 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.64-1.44 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 2H)。

実施例 2 (2)

N-ヒドロキシ-6-(4-シクロヘキシルフェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



10

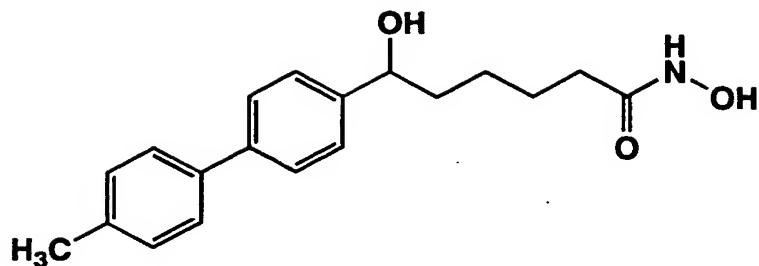
TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.98 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 1.89 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.81-1.12 (m, 16H)。

15

実施例 2 (3)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-メチルフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

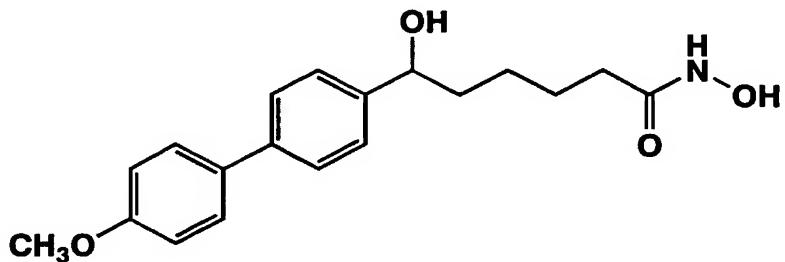


TLC : R_f 0.43 (酢酸エチル)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (brs, 1H), 8.62 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.63-1.16 (m, 6H)。

実施例 2 (4)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-メトキシフェニル)フェニル)-6-
10 ヒドロキシヘキサンアミド

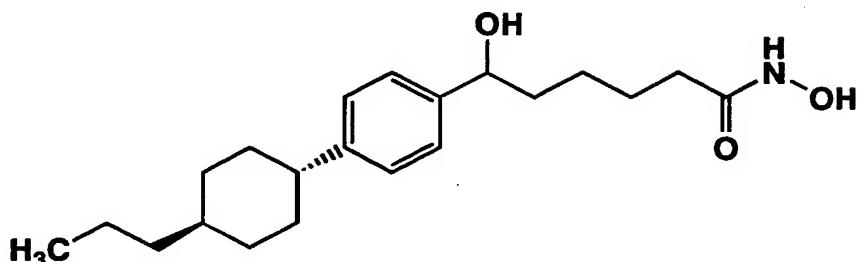


TLC : R_f 0.27 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (brs, 1H), 8.63 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.10 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.91 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.66-1.15 (m, 6H)。

実施例 2 (5)

N-ヒドロキシ-6-(4-(トランス-4-プロピルシクロヘキシル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

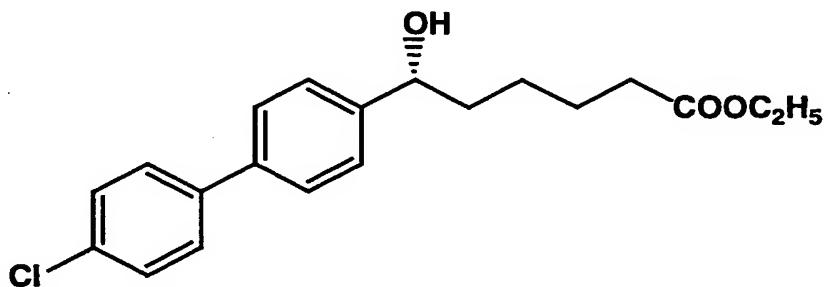


TLC : R_f 0.16 (酢酸エチル)、

5 NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.98 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.00-0.90 (m, 21H), 0.88 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

参考例4

10 エチル (R)-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサノエート



参考例1で製造した化合物 (17.2g) のテトラヒドロフラン (1500m l) 溶液に、室温で 1.0M (S)-2-メチル-オキサザボロリジンのトルエン溶液 (5m l) を加えた。反応混合物を -15°C に冷却し、2.0M ボラン・ジメチルスルフィド錯体のテトラヒドロフラン溶液 (21.3m l) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、一晩攪拌した。

反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）によって精製し、下記の物性値を有する標題化合物（1.7 g、94.2% e.e.、HPLC）を得た。

5 得た。

TLC : R_f 0.25 (クロロホルム)、

HPLC : 13.7 分 (保持時間)、

カラム : DAICEL CHIRAL CEL AD-RH, 4.6×150 mm;

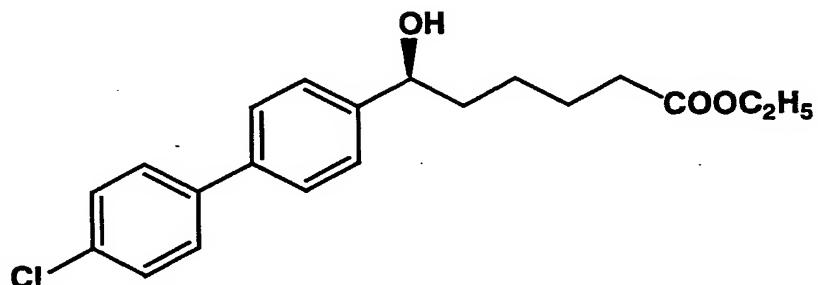
溶離液 : アセトニトリル : 水 = 75 : 25;

10 UV : 260 nm;

流速 : 1.0 ml / 分。

参考例 5

エチル (S) - 6 - (4 - (4 - クロロフェニル) フェニル) - 6 - ヒ
15 ドロキシヘキサノエート



1.0M (S) - 2 - メチル - オキサザボロリジンのトルエン溶液の代わりに、
1.0M (R) - 2 - メチル - オキサザボロリジンのトルエン溶液を用いて、参
考例 4 と同様の操作をし、下記の物性値を有する標題化合物（91% e.e.、
20 HPLC）を得た。

TLC : R_f 0.25 (クロロホルム)、

HPLC : 9.8 分 (保持時間)、

カラム：DAICEL CHIRAL CEL AD-RH, 4.6×150 mm；

溶離液：アセトニトリル：水=75：25；

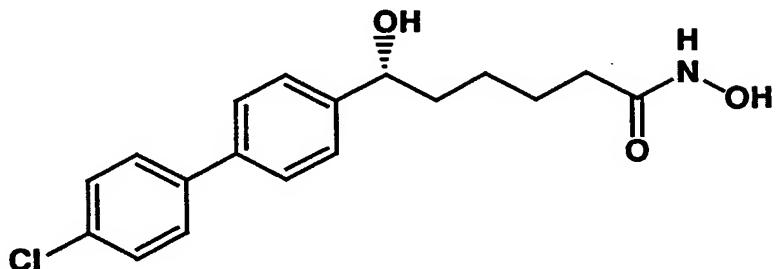
UV：260 nm；

流速：1.0 ml/min。

5

実施例 3

(R) - (+) - N-ヒドロキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



10 参考例 2 で製造した化合物の代わりに、参考例 4 で製造した化合物を用いて、参考例 3 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、下記の物性値を有する本発明化合物 (98.7% e.e., HPLC) を得た。

TLC : R_f 0.21 (クロロホルム：メタノール：酢酸=10:1:1)、

[\alpha]_D : +9.27 (c 0.280、メタノール)、

15 HPLC : 16.8 分 (保持時間)、

カラム：DAICEL CHIRAL CEL AD-RH, 4.6×150 mm；

溶離液：アセトニトリル：水=35:65；

UV：260 nm；

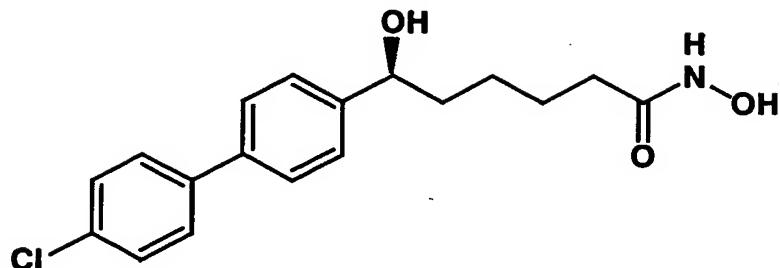
流速：1.0 ml/min。

20

実施例 3 (1)

(S) - (-) - N-ヒドロキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

エニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



参考例 4 で製造した化合物の代わりに、参考例 5 で製造した化合物を用いて、実施例 3 と同様の操作をし、下記の物性値を有する本発明化合物 (> 9 5 8 % e.e., HPLC) を得た。

TLC : R_f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) 、
[α]_D : -9.60 (c 0.265、メタノール) 、

HPLC : 11.6 分 (保持時間) 、

カラム : DAICEL CHIRAL CEL AD-RH, 4.6 × 150 mm ;

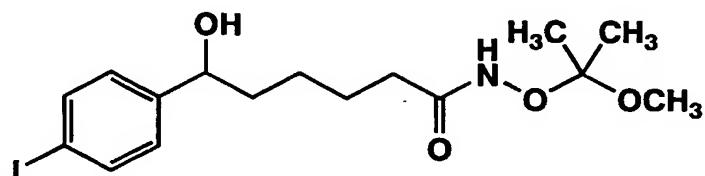
溶離液 : アセトニトリル : 水 = 35 : 65 ;

UV : 260 nm ;

流速 : 1.0 ml / 分。

参考例 6

15 N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - (4 - ヨードフェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



4 - クロロビフェニルの代わりに、ヨードベンゼンを用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 1 と同様の操作をし、下記の物性値を有する標

題化合物を得た。

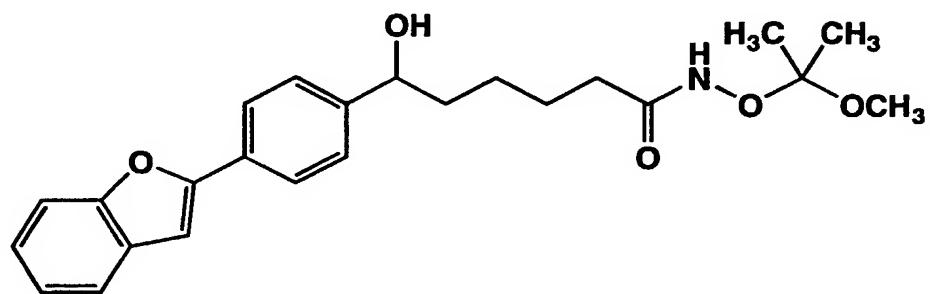
TLC : R_f 0.40 (酢酸エチル)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.69-7.63 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.64 (t, J=6.2Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.42-1.21 (m, 8H), 1.41 (s, 6H)。

5.

実施例4

N-(1-メトキシ-1-メチル)エトキシ-6-(4-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



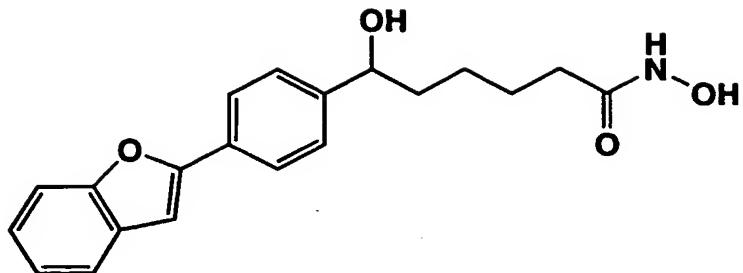
10 参考例6で製造した化合物 (440mg) のジメチルホルムアミド (10mL) に、リン酸三カリウム (333mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (120mg)、ベンゾフラン-2-ボロン酸 (400mg) を加えた。反応混合物を 60°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1 → 7:3 → 1:0) によって精製し、下記の物性値を有する本発明化合物 (178mg)を得た。

TLC : R_f 0.39 (酢酸エチル)。

20 実施例5

N-ヒドロキシ-6-(4-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-6

-ヒドロキシヘキサンアミド



実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC : R_f 0.29 (酢酸エチル) 、

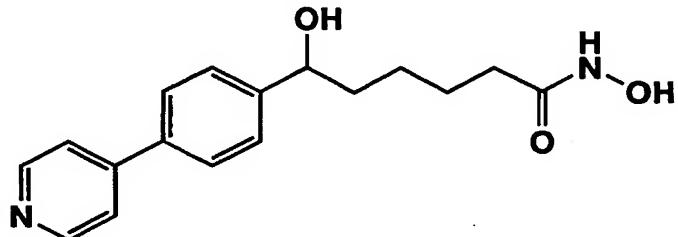
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 4.58-4.51 (m, 1H), 1.90 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.62-1.14 (m, 6H)。

10 実施例 5 (1) ~ 5 (18)

ベンゾフラン-2-ポロン酸の代わりに、相当するポロン酸を用いて、実施例 4 → 実施例 5 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 5 (1)

15 N-ヒドロキシ-6-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

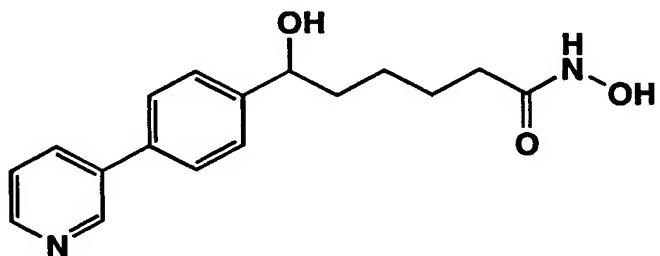


TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.61 (dd, J=4.8Hz, 1.5 Hz, 2H),
 7.74 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.68 (dd, J= 4.8Hz, 1.5Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.21
 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 1.91 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.64-1.14 (m, 6H)。

5

実施例 5 (2)

N-ヒドロキシ-6-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

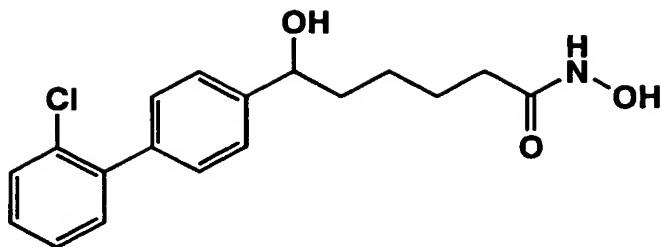


10 TLC : R_f 0.34 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.86 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (dd,
 J=4.8Hz, 1.8Hz, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H),
 7.42 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.17 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 1.90 (t, J=7.5Hz,
 2H), 1.63-1.18 (m, 6H)。

15

実施例 5 (3)

N-ヒドロキシ-6-(4-(2-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

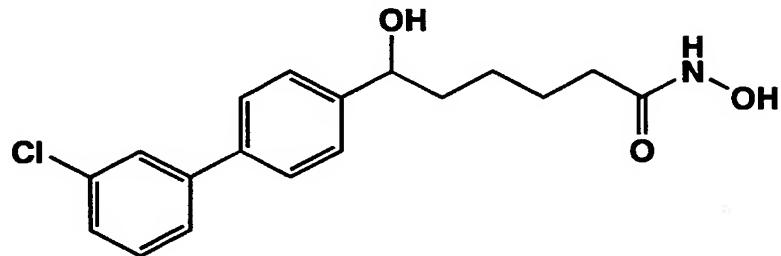


TLC : R_f 0.25 (酢酸エチル) 、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 7H), 5.16 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 1.91 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.65-1.20 (m, 5 6H)。

実施例 5 (4)

N-ヒドロキシ-6-(4-(3-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



10

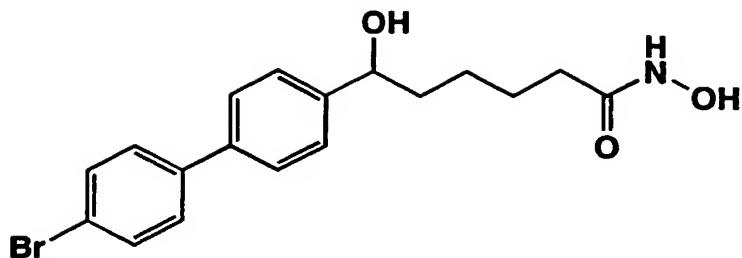
TLC : R_f 0.23 (酢酸エチル) 、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.68 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.46 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 5.16 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 1.90 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.63-1.20 (m, 6H)。

15

実施例 5 (5)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-プロモフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1)、

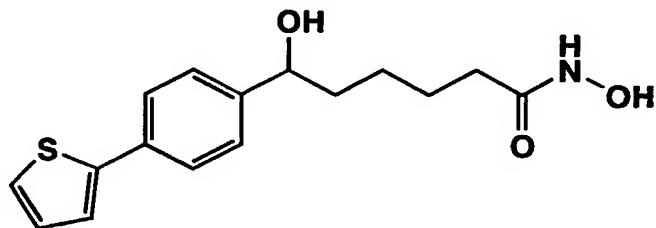
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 6H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.15 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 1.93 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.70-1.20 (m, 6H)。

5

実施例 5 (6)

N-ヒドロキシ-6-(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

10



TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル)、

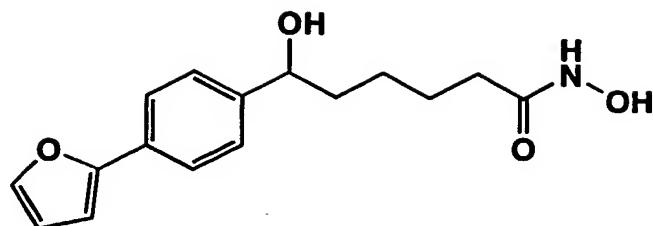
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.57 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J=5.1$ Hz, 1.2Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=3.6$ Hz, 1.2Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J=5.1$ Hz, 3.6Hz, 1H), 5.13 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 1.89 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.60-1.15 (m, 6H)。

15

実施例 5 (7)

N-ヒドロキシ-6-(4-(フラン-2-イル)フェニル)-6-ヒド

ロキシヘキサンアミド

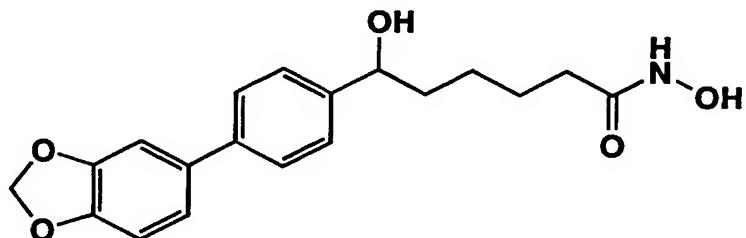


TLC : R_f 0.27 (酢酸エチル)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (brs, 1H), 8.65 (brs, 1H), 7.70 (d, J =2.1Hz, 1H), 7.62 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.33 (d, J =8.4Hz, 2H), 6.87 (d, J =3.6Hz, 1H), 6.56 (dd, J =3.6Hz, 2.1Hz, 1H), 5.13 (d, J =4.5Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 1.89 (t, J =7.2Hz, 2H), 1.60-1.12 (m, 6H)。

実施例 5 (8)

10 N-ヒドロキシ-6-(4-(1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロインデン-5-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

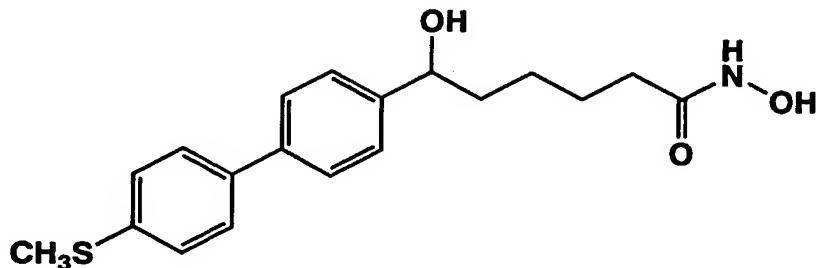


TLC : R_f 0.22 (酢酸エチル)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.51 (d, J =8.1Hz, 2H), 7.32 (d, J =8.1Hz, 2H), 7.21 (d, J =1.8Hz, 1H), 7.10 (dd, J =8.1Hz, 1.8Hz, 1H), 6.96 (d, J =8.1Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.10 (d, J =4.5Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 1.90 (t, J =7.2Hz, 2H), 1.60-1.12 (m, 6H)。

実施例 5 (9)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-メチルチオフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

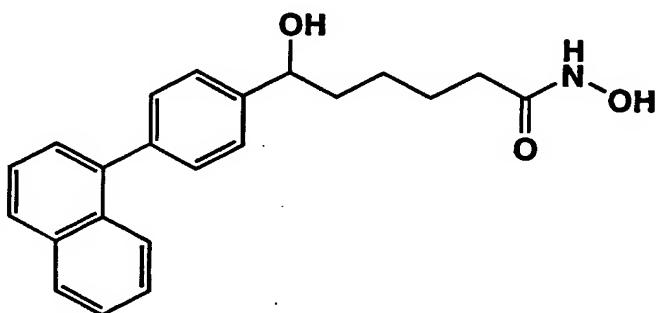


5 TLC : R_f 0.27 (酢酸エチル)、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.12 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.90 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.62-1.16 (m, 6H)。

10 実施例 5 (10)

N-ヒドロキシ-6-(4-(ナフタレン-1-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



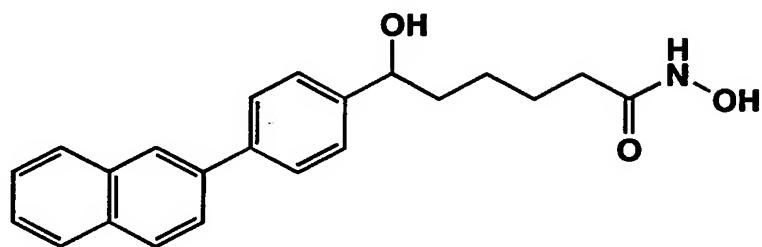
TLC : R_f 0.30 (酢酸エチル)、

15 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.58-7.39 (m, 8H), 5.19 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 1.94 (t,

$J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.68-1.23 (m, 6H)。

実施例 5 (1 1)

N-ヒドロキシ-6-(4-(ナフタレン-2-イル)フェニル)-6-
5. ヒドロキシヘキサンアミド

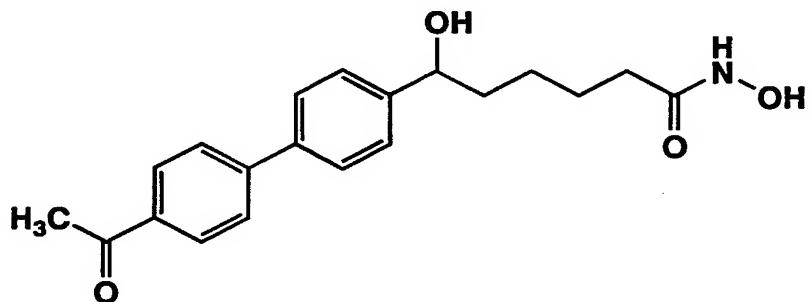


TLC : R_f 0.27 (酢酸エチル)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 3H),
7.83 (dd, $J=8.1\text{Hz}$, 1.5Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.43 (d,
10 J=8.1Hz, 2H), 5.16 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 1.91 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.66-
1.20 (m, 6H)。

実施例 5 (1 2)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-アセチルフェニル)フェニル)-6-
15. ヒドロキシヘキサンアミド



TLC : R_f 0.19 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 8 :

1 : 1) 、

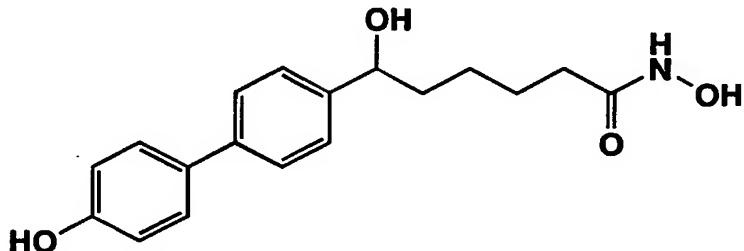
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.18 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.92 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.70-1.42 (m, 4H), 1.42-1.18 (m, 2H)。

5

実施例 5 (1 3)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-ヒドロキシフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

10



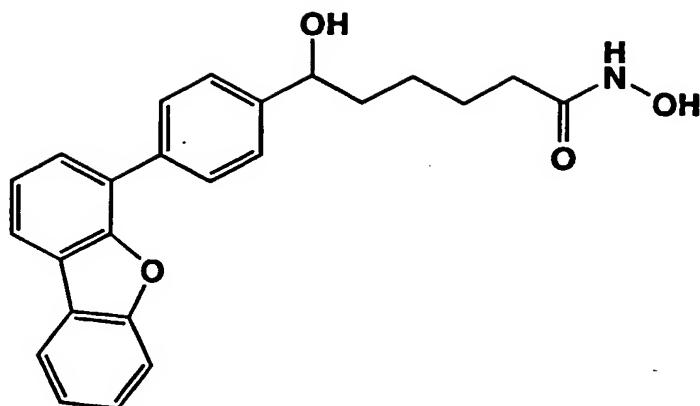
TLC : Rf 0.23 (酢酸エチル) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.07 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 1.90 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.62-1.17 (m, 6H)。

15

実施例 5 (1 4)

N-ヒドロキシ-6-(4-(ジベンゾフラン-4-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

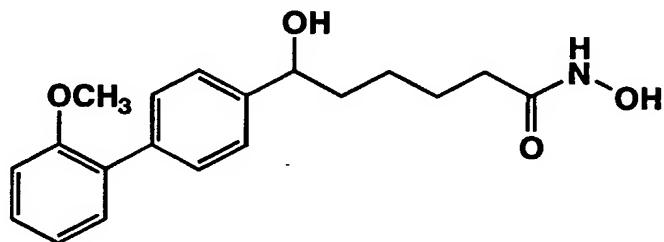


TLC : R_f 0.29 (酢酸エチル) ,

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=7.5$ Hz, 1.2Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=7.5$ Hz, 1.2Hz, 1H), 7.56-7.39 (m, 5H), 5.19 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 1.93 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.66-1.21 (m, 6H)。

実施例 5 (15)

N-ヒドロキシ-6-(4-(2-メトキシフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



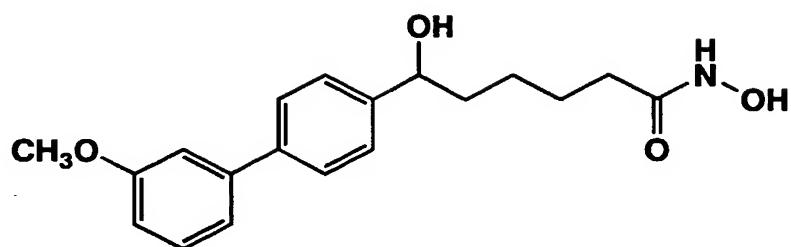
TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 8 : 1 : 1) ,

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.93 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.68-1.15

(m, 6H)。

実施例 5 (16)

N-ヒドロキシ-6-(4-(3-メトキシフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

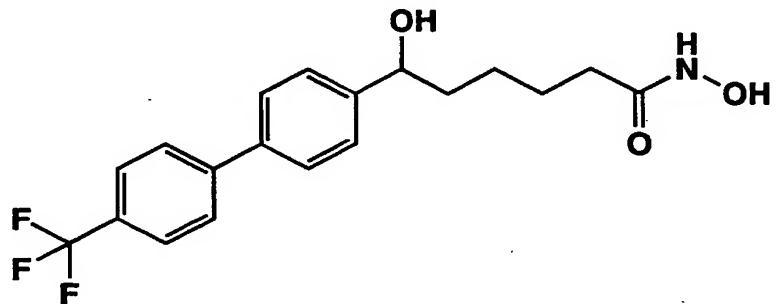


TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 8 : 1 : 1)、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.36 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 1H), 5.14 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.92 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.70-1.15 (m, 6H)。

実施例 5 (17)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 8 :

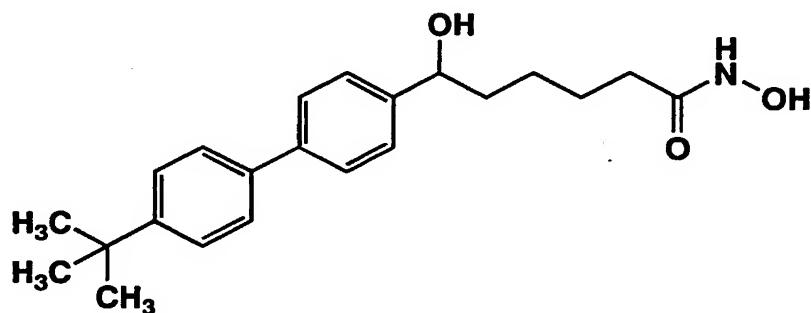
1 : 1) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.20 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.93 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.70-1.15 (m, 6H)。

5

実施例 5 (18)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-*t*-ブチルフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



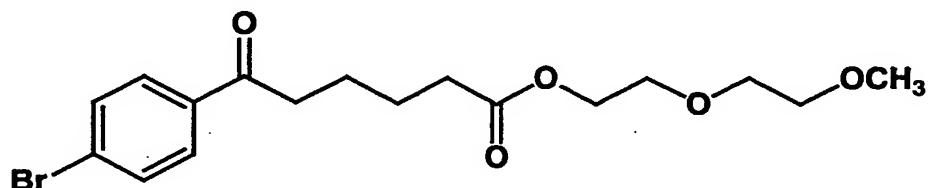
10 TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 8 : 1 : 1) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.13 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 1.92 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.65-1.20 (m, 6H), 1.31 (s, 9H)。

15

参考例 7

2-(2-メトキシエトキシ)エチル-6-(4-プロモフェニル)-6-オキソヘキサノエート



6-(4-ブロモフェニル)-6-オキソヘキサン酸 (5.2 g) のジクロロメタン (200 ml) 溶液に、オキザリルクロライド (3.2 ml) を加えた。反応混合物を 40 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。ジ(エチレングリコール)メチルエーテル (6.5 ml) に、得られた残渣のトルエン (500 ml) 溶液を 0 °C で滴下した。反応混合物を室温で 1 晩攪拌し、トリエチルアミン (2.5 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣にメタノールを加え、不溶物をろ過した。ろ液を濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物 (8.8 g) を得た。

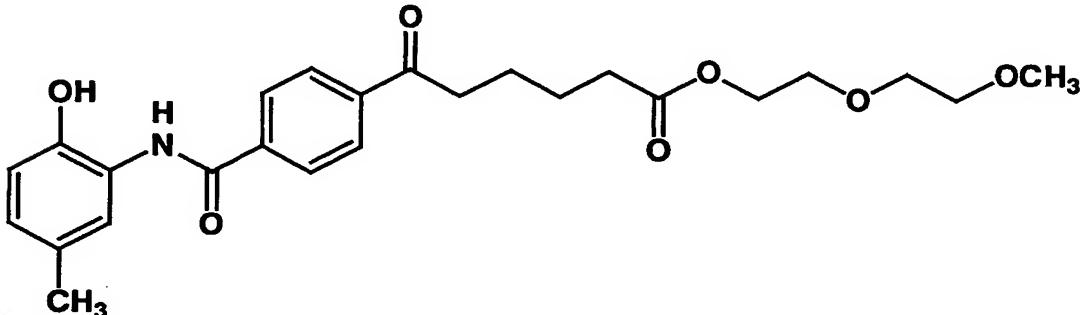
15
TLC: R_f 0.43 (ヘキサン:酢酸エチル = 2:3)、
NMR (CDCl₃): δ 7.81 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.24 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.69 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.95 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.40 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.83-1.67 (m, 4H)。

15

参考例 8

2-(2-メトキシエトキシ)エチル 6-[4-(N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)カルバモイル)フェニル]-6-オキソヘキサンエート

20



参考例 7 で製造した化合物 (7.5 g) のジメチルアセトアミド (300 ml)

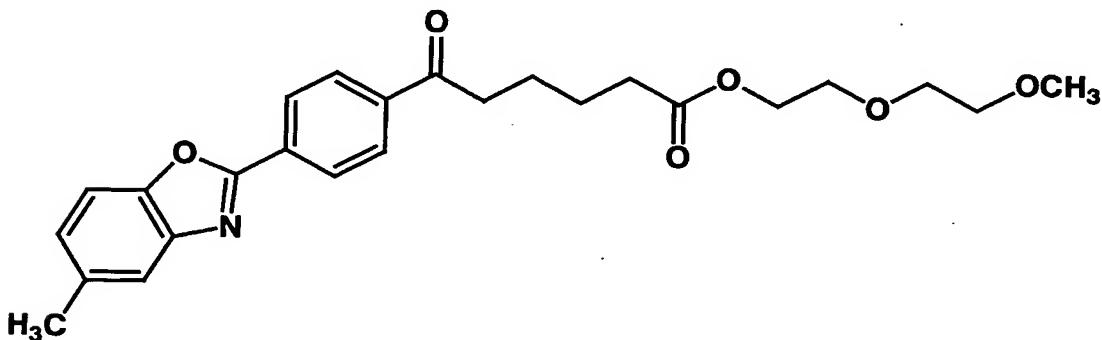
溶液に、アルゴン雰囲気下、4-メチル-2-アミノフェノール (17.9 g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (2.78 g)、トリフェニルホスフィン (2.07 g)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン (23.7 m l) を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下から一
 5 酸化炭素雰囲気下へ置換した。反応混合物を 150 °C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1 N 塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、下記の物性値を有する標題化合物 (51.3 g) を得た。

10 TLC : R_f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2)、
 NMR (CDCl₃) : δ 8.29 (brs, 1H), 8.04 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 4.24 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.70 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.02 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.40 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.86-1.68 (m, 4H)。

15

参考例 9

2-(2-メトキシエトキシ) エチル 6-[4-(5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル) フェニル] - 6-オキソヘキサノエート



20 参考例 8 で製造した化合物 (49 g) のトルエン (500 m l) 懸濁液に、

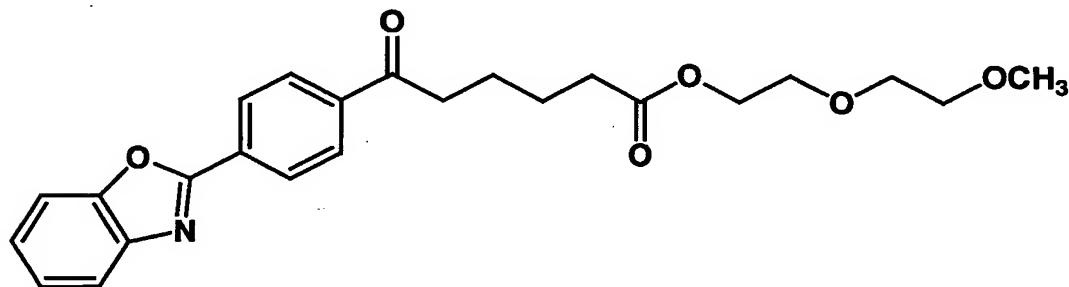
カンファースルホン酸 (24.9 g) を加えた。反応混合物をディーンスターク (Dean-Stark) を用いて水を除きながら、150°Cで3.5時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:酢酸エチル = 10:1 ~ 1:1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (33.1 g) を得た。

TLC: R_f 0.42 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2)、

10 NMR (CDCl₃): δ 8.33 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.58 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 4.25 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.70 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.05 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.87-1.70 (m, 4H)。

参考例 9 (1)

15 2-(2-メトキシエトキシ)エチル 6-[4-(ベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル]-6-オキソヘキサノエート



20 4-メチル-2-アミノフェノールの代わりに2-アミノフェノールを用いて、参考例8→参考例9と同様の操作をし、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

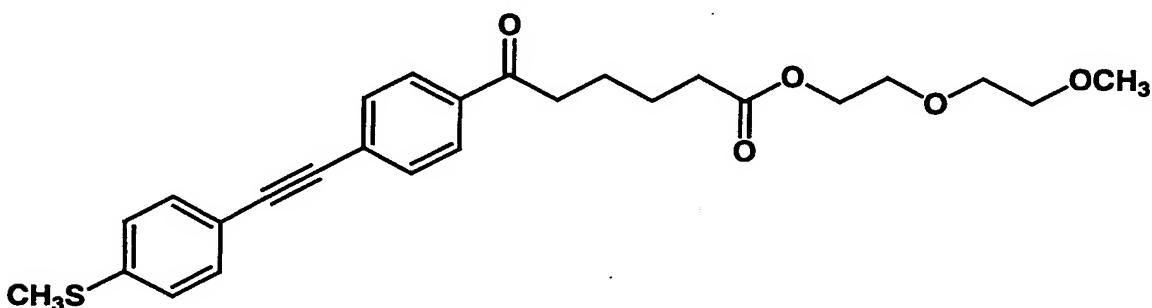
TLC: R_f 0.45 (ヘキサン:酢酸エチル = 2:3)、

NMR (CDCl₃) : δ 8.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 4.24 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.72 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.05 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.42 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H)。

5

参考例 10

2-(2-メトキシエトキシ)エチル 6-[4-(2-(4-メチルチオフェニル)エチニル)フェニル]-6-オキソヘキサノエート



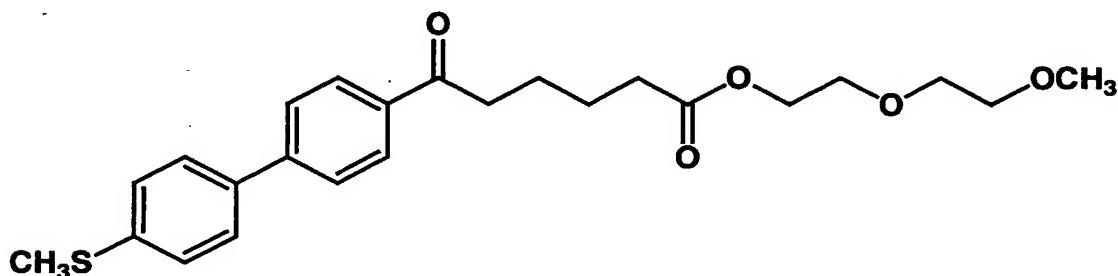
10 参考例 7 で製造した化合物 (80g) のジメチルホルムアミド (310mL) とトリエチルアミン (155mL) 混合溶液に、アルゴン雰囲気下、1-エチニル-4-メチルチオベンゼン (27.5g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (10.9g) を加えた。反応混合物を 50℃で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷冷した 2N 塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 2N 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1→2:3→クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (41.1g) を得た。

15 20 TLC : R_f 0.21 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)、
 NMR (CDCl₃) : δ 7.93 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.6Hz,

2H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.28-4.20 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.99 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H).

5 参考例 1 1

2-(2-メトキシエトキシ)エチル 6-[4-(4-メチルチオフェニル)フェニル]-6-オキソヘキサノエート



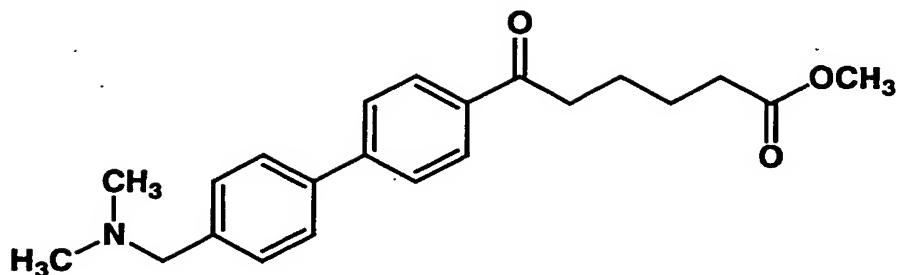
参考例 7 で製造した化合物と 4-メチルチオフェニルボロン酸を用いて、
10 実施例 4 と同様の操作をし、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)、

NMR (CDCl₃) : δ 8.01 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.25 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.70 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.01 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.86-1.70 (m, 4H).

参考例 1 2

メチル 6- [4- (4-メチルチオフェニル) フェニル] - 6-オキソ
ヘキサノエート

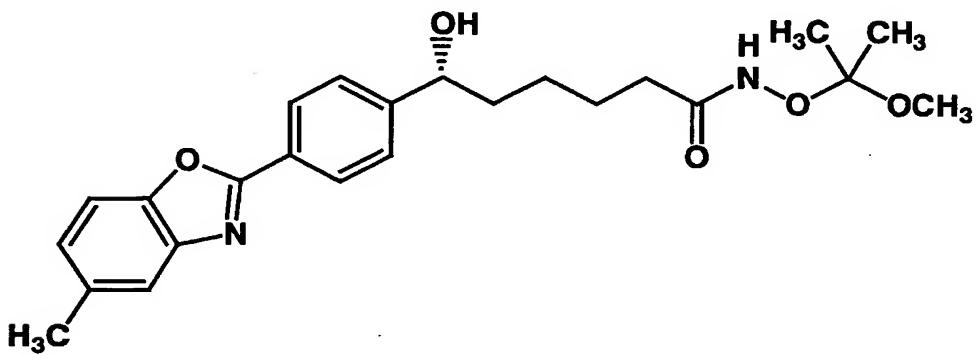


アジピン酸モノメチルエステルと 4 - (N, N-ジメチルアミノ) メチルビフェニルを用いて、参考例 1 と同様の操作をし、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

5 TLC : R_f 0.51 (ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1) 、
 NMR (CDCl₃) : δ 8.01 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.02 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.39 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.86-1.70 (m, 4H)。

10 実施例 6

(R) - (+) - N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - [4 - (5 - メチルベンゾオキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



15 参考例 9 で製造した化合物を用いて、参考例 4 → 参考例 3 → 実施例 1 と同様の操作をし、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

$[\alpha]_D$: +22.46 (c 0.615、ジメチルホルムアミド)、
 T L C : R f 0.34 (酢酸エチル)、
 N M R (CDCl₃) : δ 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (brs, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.47
 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H),
 5 3.30 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42-2.08 (m, 2H), 1.94-1.32 (m, 6H), 1.41 (s, 6H)。

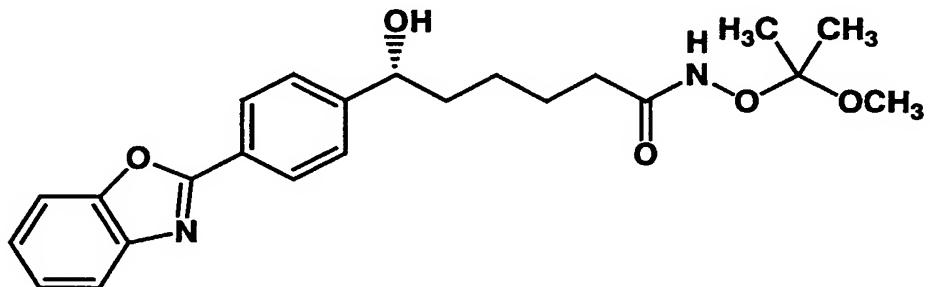
実施例 6 (1) ~ 6 (4)

参考例 9 で製造した化合物の代わりに、参考例 9 (1)、参考例 10、参考例 11 または参考例 12 で製造した化合物を用いて、実施例 6 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。
 10

実施例 6 (1)

(R) - N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

15

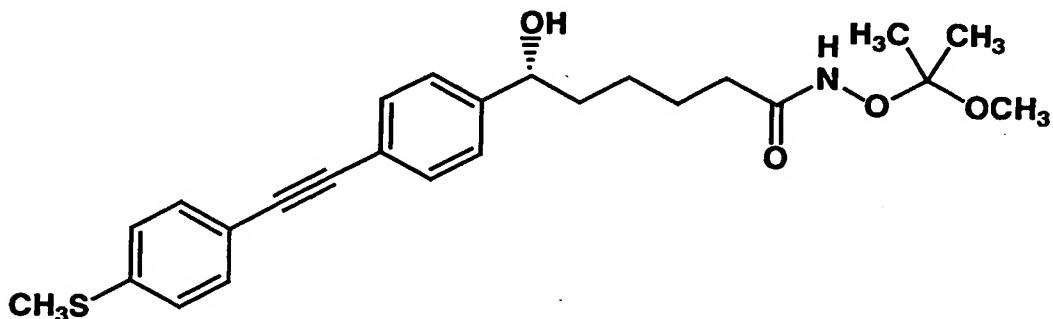


T L C : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、
 N M R (CDCl₃) : δ 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (br, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.76 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.45-2.12 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 4H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。

20

実施例 6 (2)

(R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6-[4-(2-(4-メチルチオフェニル)エチニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

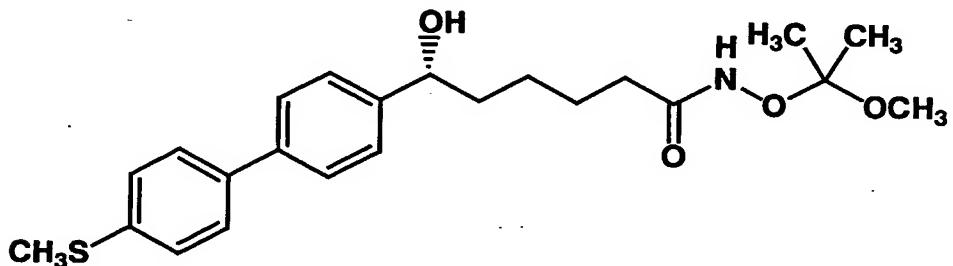


5 TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、
 NMR (CDCl₃) : δ 7.86 (br, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.68 (t-like, J = 6.0 Hz, 1H), 3.31
 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.40-2.10 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.41
 (s, 6H)。

10

実施例 6 (3)

(R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6-[4-(4-メチルチオフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



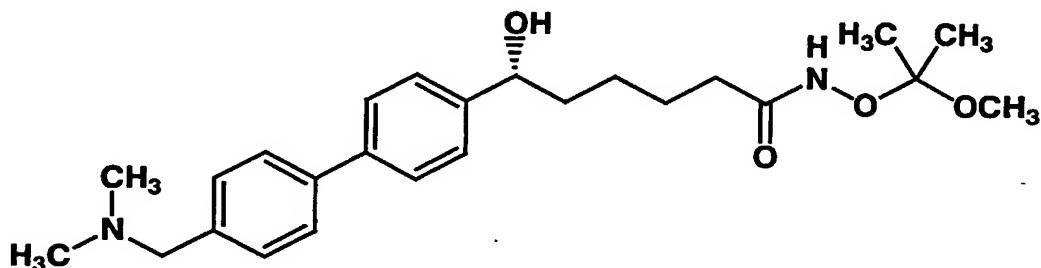
15 TLC : R_f 0.44 (酢酸エチル)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.79 (br, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H),

7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.43-2.08 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 5H), 1.57-1.36 (m, 1H), 1.41 (s, 6H)。

5. 実施例 6 (4)

(R) - (+) - N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - [4 - (4 - (ジメチルアミノメチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

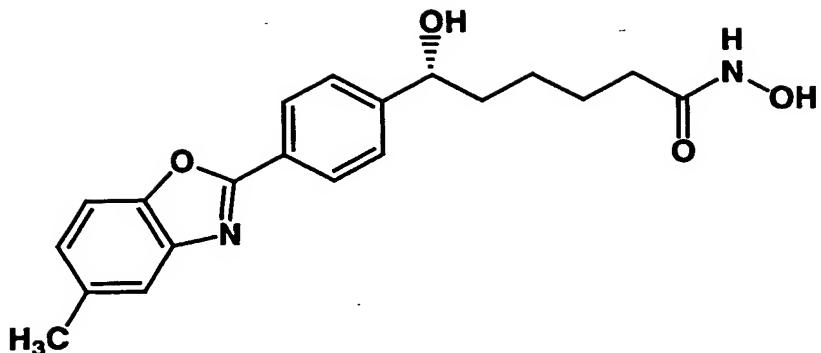


10 [α]_D : +22.6 (c 1.04, ジメチルホルムアミド)、
 TLC : R_f 0.17 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.24 (s, 6H)。

15

実施例 7

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (5 - メチルベンゾオキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



実施例 6 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

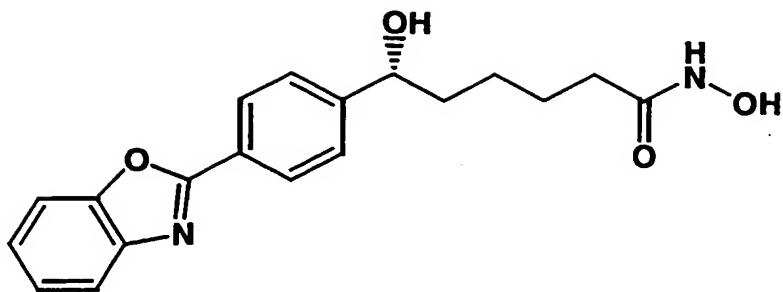
TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ,
 5 m.p. : 178 ~ 179°C,
 $[\alpha]_D$: +31.0 (c 1.05、ジメチルホルムアミド) ,
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.31 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.91 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.54-1.45
 10 (m, 2H), 1.41-1.18 (m, 2H)。

実施例 7 (1) ~ 7 (4)

実施例 6 で製造した化合物の代わりに、実施例 6 (1) ~ 6 (4) で製造した化合物を用いて、実施例 7 と同様の操作をし、所望により、通常の方法
 15 によって、酸付加物塩に変換し、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 7 (1)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



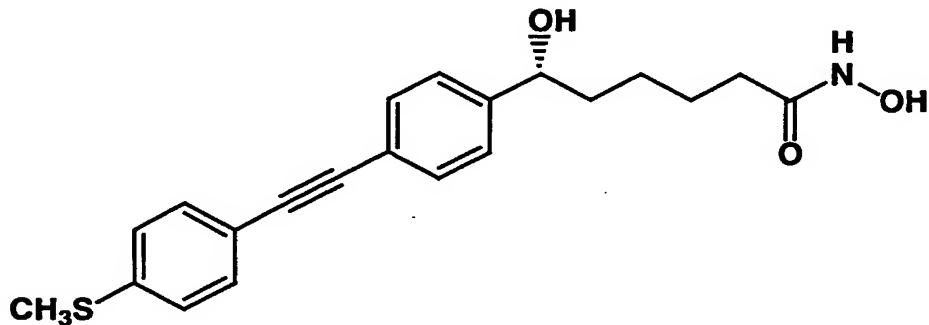
TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、
m.p. : 160~161°C.

[α]_D : +10.10 (c 0.81, メタノール)、

5 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 2H), 5.32 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 1.92 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)。

実施例 7 (2)

10 (R)-(+)-N-hydroxy-6-[4-(2-(4-methylthioethyl)ethyl)phenyl]-6-hydroxyhexanamide



TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 60 : 10 : 1)、
m.p. : 173~176°C.

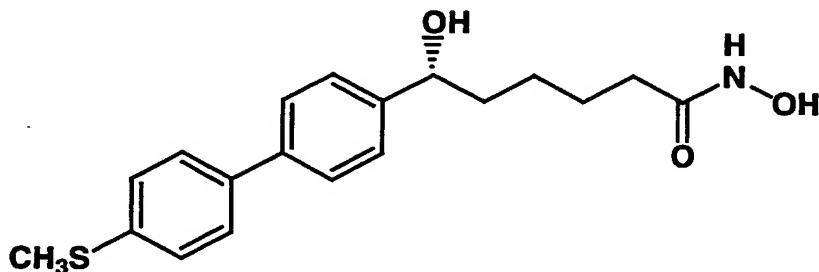
15 [α]_D : +31.5 (c 1.02, ジメチルホルムアミド)、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d,

$J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.22 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)。

実施例 7 (3)

5 (R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - メチルチオフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

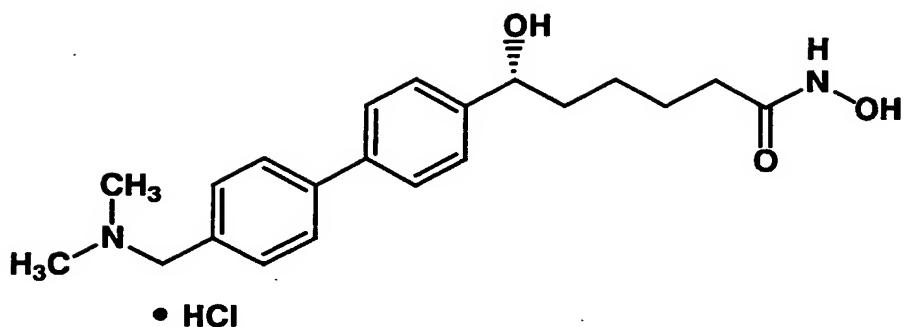
m.p. : 194~197°C、

10 $[\alpha]_D$: +6.86 (c 0.105、メタノール) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.38-7.29 (m, 4H), 5.12 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.90 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.02 (m, 6H)。

15 実施例 7 (4)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (ジメチルアミノメチル) フェニル] フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド・塩酸塩



TLC : R_f 0.14 (クロロホルム : メタノール = 2 : 1) 、

m.p. : 214 ~ 217 °C.

[α]_D : +26.54 (c 0.11、メタノール) 、

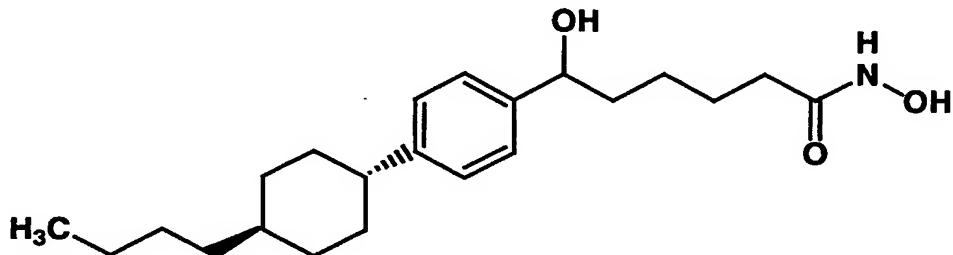
5 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.79 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.64-7.62 (m, 4H), 7.39 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.17 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.91 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.64-1.18 (m, 2H)。

実施例 8 (1) ~ 8 (4)

10 4-クロロビフェニルの代わりに相当する化合物を用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 8 (1)

15 N-ヒドロキシ-6-(4-(トランス-4-ブチルシクロヘキシル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



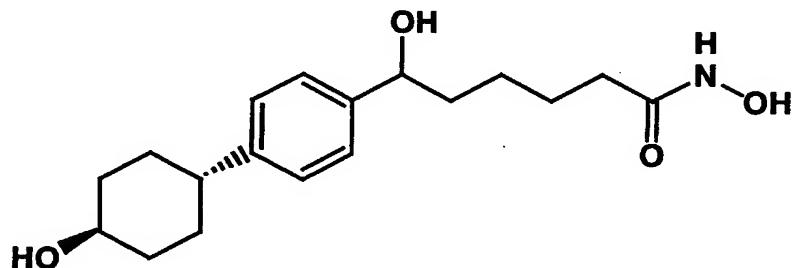
TLC : R_f 0.18 (酢酸エチル)、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-0.90 (m, 21H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

5

実施例 8 (2)

N-ヒドロキシ-6-(4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

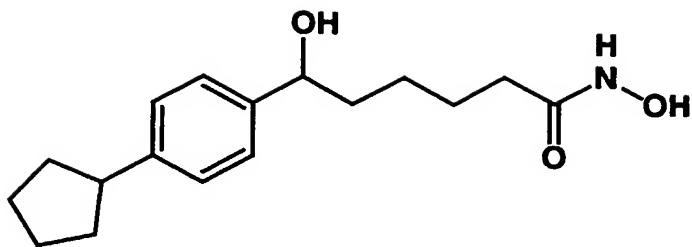


10 TLC : R_f 0.12 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 8 : 1 : 1)、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 3.52-3.36 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.63-1.10 (m, 10H)。

実施例 8 (3)

N-ヒドロキシ-6-(4-シクロペンチルフェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

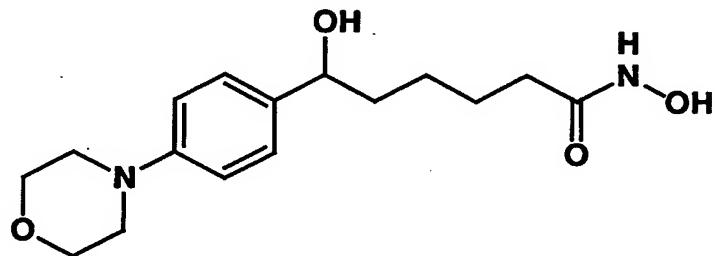


TLC : R_f 0.18 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 8 : 1 : 1)、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 3.9 Hz, 1H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.06-1.84 (m, 4H), 1.83-1.38 (m, 10H), 1.38-1.10 (m, 2H)。

実施例 8 (4)

N-ヒドロキシ-6-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



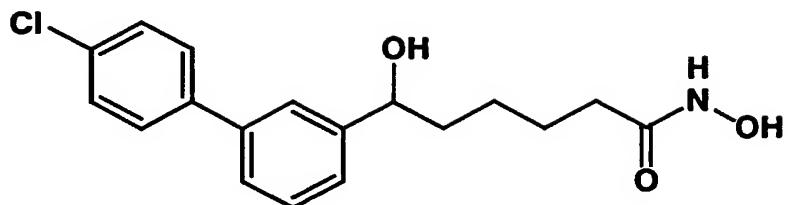
TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.27 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 4H), 15 3.05-3.02 (m, 4H), 1.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.62-1.07 (m, 6H)。

実施例 9

N-ヒドロキシ-6-[3-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒ

ドロキシヘキサンアミド

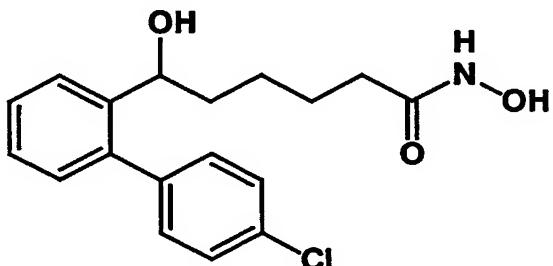


参考例 6 で製造した化合物の代わりに、メチル 6 – (3 – プロモフェニル) – 6 – オキソヘキサノエートを用いて、実施例 4 → 参考例 2 → 参考例 3
 5 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.27 (酢酸エチル)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.28 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.75-7.64 z(m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H) 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10 4.5 Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.64-1.20 (m, 6H)。

実施例 9 (1)

N – ヒドロキシ – 6 – [2 – (4 – クロロフェニル) フェニル] – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド



15

メチル 6 – (3 – プロモフェニル) – 6 – オキソヘキサノエートの代わりに、メチル 6 – (2 – プロモフェニル) – 6 – オキソヘキサノエートを用いて、実施例 9 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

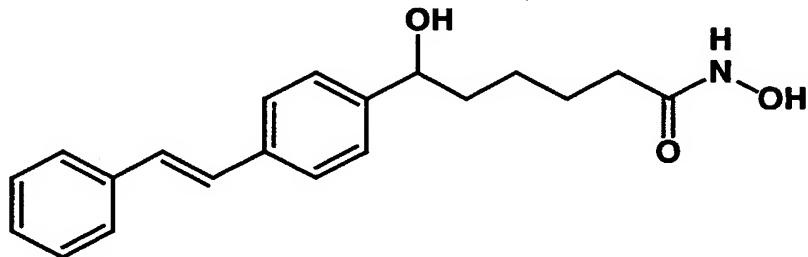
得た。

TLC : R_f 0.26 (酢酸エチル)、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.24 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H),
7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 4H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H),
5 4.49-4.44 (m, 1H), 1.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.56-1.02 (m, 6H)。

実施例 10

N-ヒドロキシ-6-[4-((1E)-2-フェニルビニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



10

参考例 6 で製造した化合物とスチレンを用いて、参考例 10 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.34 (酢酸エチル)、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.38-7.21 (m, 5H), 7.21
15 (s, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 1.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60-1.12 (m, 6H)。

実施例 10 (1) および 10 (2)

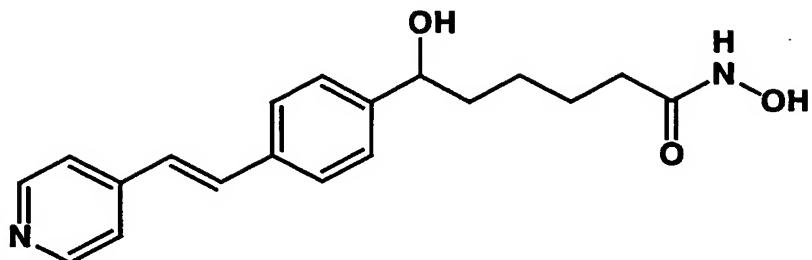
スチレンの代わりに相当する化合物を用いて、実施例 10 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

20

実施例 10 (1)

N-ヒドロキシ-6-[4-((1E)-2-(ピリジン-4-イル)ビ

ニル) フェニル] -6-ヒドロキシヘキサンアミド



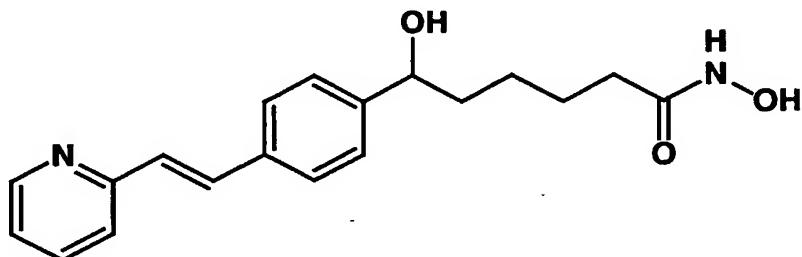
TLC: $R_f = 0.22$ (酢酸エチル:メタノール = 9 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.58

5 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 1.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.60-1.10 (m, 6H).

実施例 10 (2)

10 N-ヒドロキシ-6-[4-((1E)-2-(ピリジン-2-イル)ピニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



TLC: R_f 0.22 (酢酸エチル:メタノール=9:1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 7.77 (dt, J

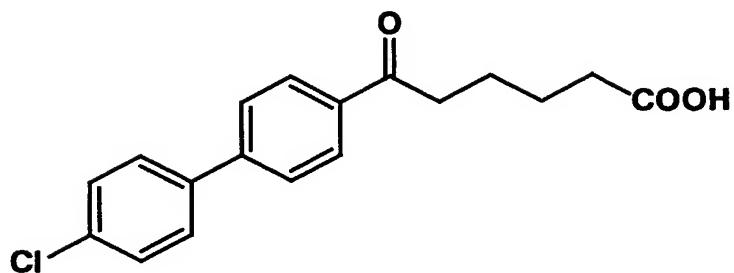
15 = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 5.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.52-4.80 (m, 1H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.63-1.18 (m,

6H)。

参考例 1.3

6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-オキソヘキサン酸

5



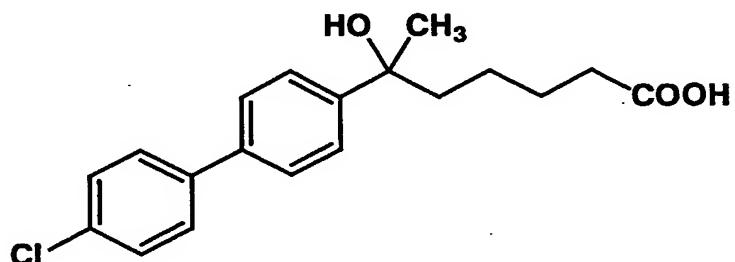
参考例 1 で製造した化合物を用いて、参考例 3 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.50 (酢酸エチル)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 12.00 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H)。

参考例 1.4

6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサン酸



参考例 1.3 で製造した化合物 (560 mg) のテトラヒドロフラン (20

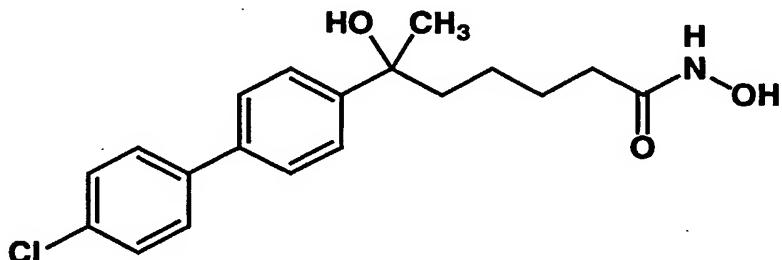
m 1) 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃で0.82 mmol/l/m 1のメチルマグネシウムヨーダイドジエチルエーテル溶液(10.8m 1)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)によって精製し、以下の物性値を有する標題化合物(442mg)を得た。

TLC: R_f 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2),
 NMR(CDCl₃): δ 7.54-7.46 (m, 6H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 2.30 (t, J=7.2Hz, 2H),
 10 1.84 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H)。

実施例 1-1

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘプタンアミド

15



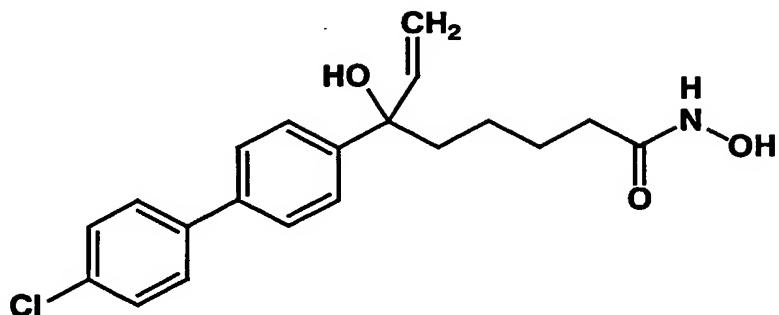
参考例1-4で製造した化合物を用いて、実施例1→実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.27 (酢酸エチル),
 NMR(d₆-DMSO): δ 10.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58
 20 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.87 (s, 1H),
 1.85 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 1H),
 1.05-0.93 (m, 1H)。

実施例 1 1 (1)

N-ヒドロキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシ-7-オクテンアミド

5



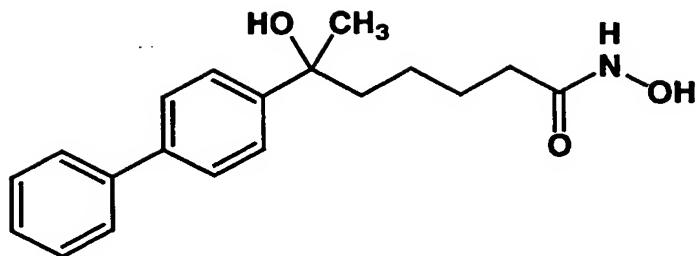
メチルマグネシウムヨーダイドジエチルエーテル溶液の代わりに、ビニルマグネシウムプロミドを用いて、参考例 1 4 → 実施例 1 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.28 (酢酸エチル) 、

10 NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.26 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 6.12 (dd, J = 17.2, 10.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.00 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.12-1.00 (m, 1H)。

15 実施例 1 1 (2)

N-ヒドロキシ-6-(4-ビフェニル)-6-ヒドロキシヘプタンアミド



参考例1 3で製造した化合物の代わりに、6-(4-ビフェニル)-6-オキソヘキサン酸を用いて、参考例1 4→実施例1 1と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

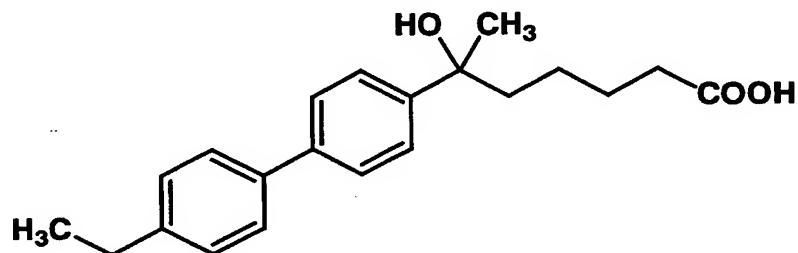
5 TLC : R_f 0.26 (酢酸エチル) ,

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 1.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.42-1.18 (m, 3H), 1.04-0.91 (m, 1H)。

10

参考例1 5

6-[4-(4-エチルフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘプタン酸



15 参考例1 3で製造した化合物の代わりに、6-[4-(4-エチルフェニル)フェニル]-6-オキソヘキサン酸を用いて、参考例1 4と同様の操作をし、標題化合物のエナンチオマー混合物を得た。このエナンチオマー混合物を、以下に示した方法によって光学分割することにより、標題化合物の

(+) 体と (-) 体をそれぞれ得た。

エナンチオマー混合物 (6.66 g) と (1 R, 2 R) - (+) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン (4.33 g) と酢酸エチル (80 ml) とヘキサン (20 ml) を混合した。混合物を還流し、完全に溶解させた。混合物を室温まで冷却し、結晶を析出させた。析出した結晶をろ過し、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶液で洗浄した。ろ液を濃縮した。得られた残渣は、(-) 体の製造に用いた。析出した結晶を酢酸エチルに溶解し、1 N 塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の (+) 体 (2.44 g, 92.4% e.e., HPLC) を得た。

ろ液を濃縮した残渣を酢酸エチルに溶解し、1 N 塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣と (1 S, 2 S) - (-) - 1, 2-ジフェニルエチレンジアミン (2.32 g) と酢酸エチル (50 ml) とヘキサン (10 ml) を混合した。混合物を還流し、完全に溶解させた。混合物を室温まで冷却し、結晶を析出させた。析出した結晶をろ過し、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶液で洗浄した。析出した結晶を酢酸エチルに溶解し、1 N 塩酸水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の (-) 体 (2.88 g, 89.9% e.e., HPLC) を得た。

(+) 体：

TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

保持時間 : 6.99 分

カラム : DAICEL CHIRAL CEL AD-RH, 4.6 × 150 mm ;

溶離液 : アセトニトリル : 水 = 65 : 35 ;

UV : 256 nm ;

流速：1.0m l／分。

(-) 体：

TLC : R_f 0.46 (クロロホルム：メタノール=9:1)、

保持時間：14.40 分

カラム：DAICEL CHIRAL CEL AD-RH, 4.6×150 mm；

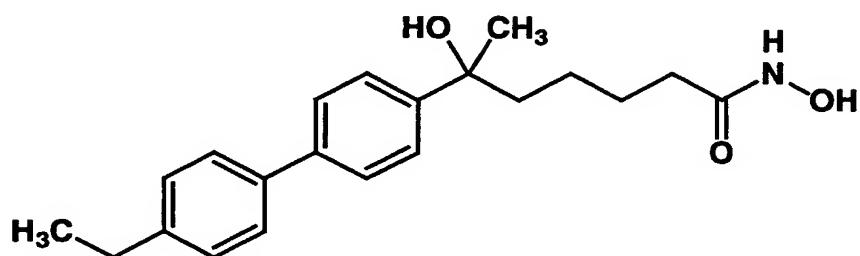
溶離液：アセトニトリル：水=65:35；

UV : 256 nm；

流速：1.0m l／分。

10 実施例 12

(+) -N-ヒドロキシ-6-[4-(4-エチルフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘプタンアミド



参考例 15 で製造された化合物の (+) 体を用いて、実施例 1 → 実施例 2
15 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

$[\alpha]_D$: +14.74 (c 0.555, メタノール)、

TLC : R_f 0.35 (クロロホルム：メタノール=9:1)、

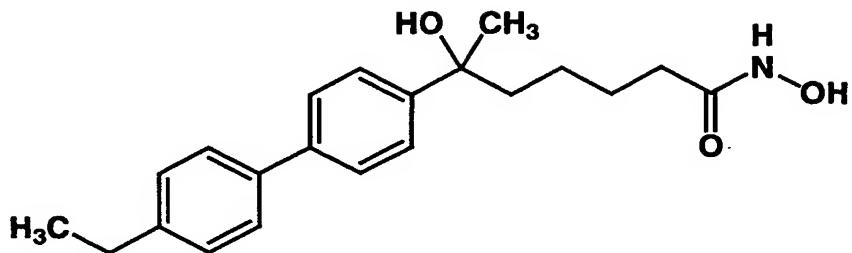
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.26 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.45

(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 2.62 (q, J = 7.4 Hz, 2H),

20 1.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.55-1.21 (m, 6H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.12-0.85 (m, 1H)。

実施例 12 (1)

(-)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-エチルフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘプタンアミド



5 参考例 15 で製造された化合物の (-) 体を用いて、実施例 12 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

$[\alpha]_D$: -12.18 (c 0.74、メタノール) 、

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

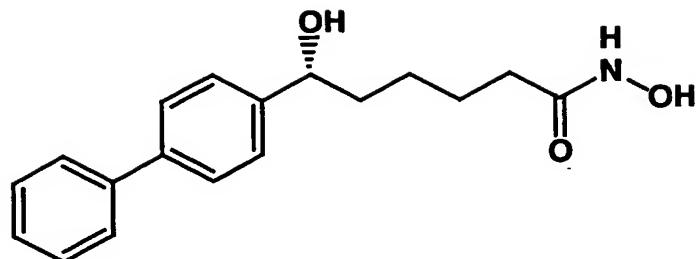
10 NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.26 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 2.62 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.55-1.21 (m, 6H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.12-0.85 (m, 1H)。

実施例 13 (1) ~ 13 (44)

15 参考例 1 で製造した化合物の代わりに相当するケトン誘導体を用いて、参考例 4 → 参考例 3 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、所望により、通常の方法によって、酸付加物塩に変換し、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 13 (1)

20 (R) - (+) -N-ヒドロキシ-6-(4-ビフェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド



$[\alpha]_D$: +15.1 (c 0.245, メタノール)、

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、

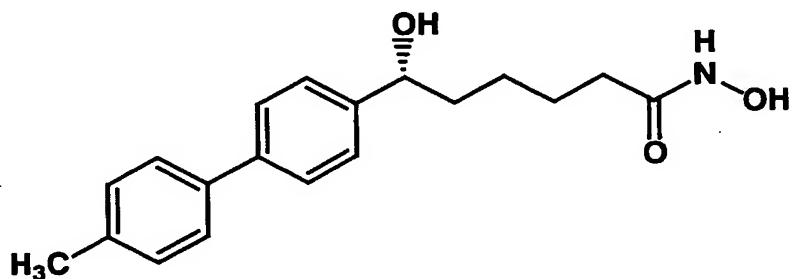
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.46-7.30 (m,

5 5.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.64-1.44

(m, 4H), 1.40-1.22 (m, 2H)。

実施例 1 3 (2)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - メチルフェニル) フ
10 ェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



$[\alpha]_D$: +11.53 (c 0.215, メタノール)、

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、

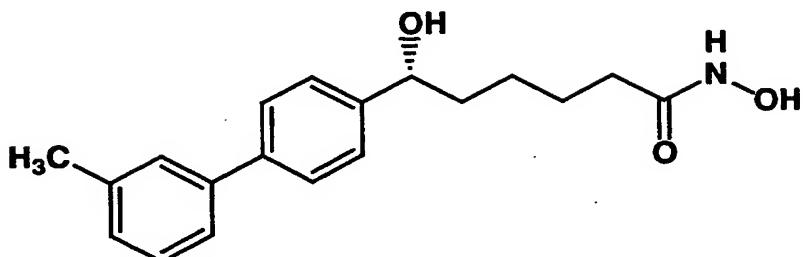
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 4H), 7.34 (d, J =

15 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H),

2.32 (s, 3H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.62-1.15 (m, 6H)。

実施例 1 3 (3)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (3 - メチルフェニル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

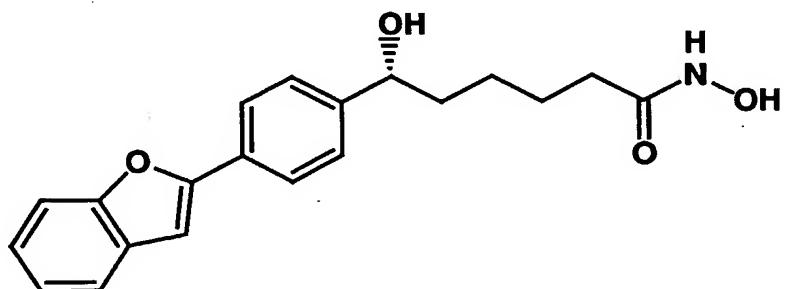


$[\alpha]_D$: +8.43 (c 0.37、メタノール) 、

5 TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H),
 7.44-7.29 (m, 5H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.59-4.48 (m,
 1H), 2.35 (s, 3H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.63-1.12 (m, 6H)。

10 実施例 13 (4)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



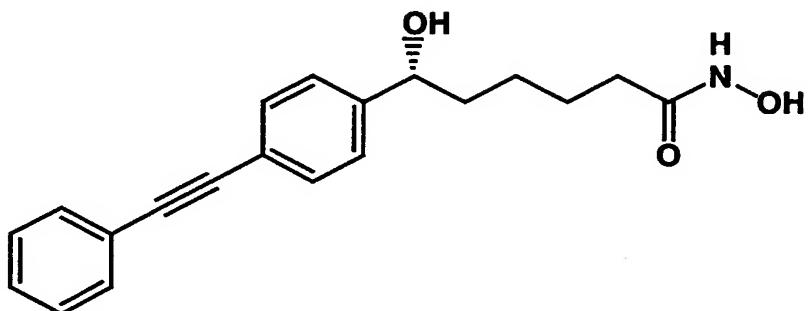
$[\alpha]_D$: +14.5 (c 0.195、メタノール) 、

15 TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
 7.65-7.58 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 5.19 (d,

$J = 4.4$ Hz, 1H), 4.59-4.45 (m, 1H), 1.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.62-1.05 (m, 6H)。

実施例 1 3 (5)

(R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (2 - フェニルエチニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド。



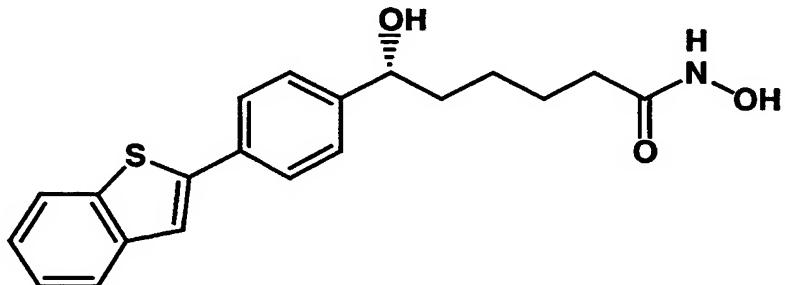
TLC : R_f 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.55-7.32 (m, 9H), 5.20 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 1.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.60-1.08 (m, 6H)。

10

実施例 1 3 (6)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (ベンゾチオフェン - 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



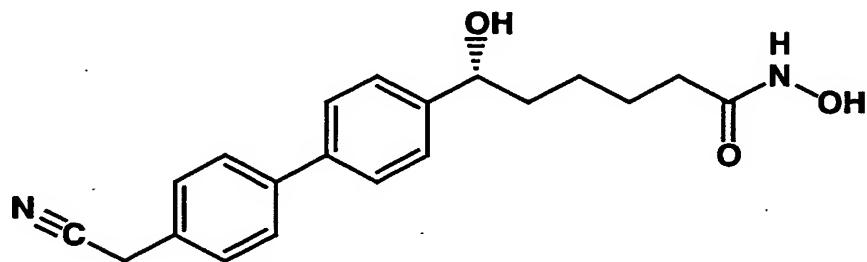
15 $[\alpha]_D : +13.88$ (c 0.085, メタノール)、

TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 5.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 1H), 1.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.65-1.10 (m, 6H)。

5 実施例 1 3 (7)

(R) - N-ヒドロキシ-6-[4-(4-(シアノメチル)フェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

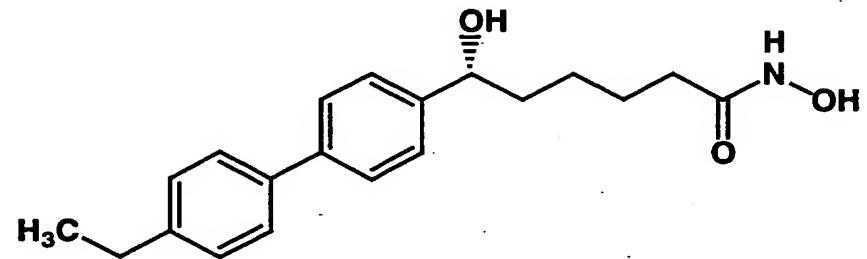


TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) 、

10 NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 2H)。

15 実施例 1 3 (8)

(R) - N-ヒドロキシ-6-[4-(4-エチルフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



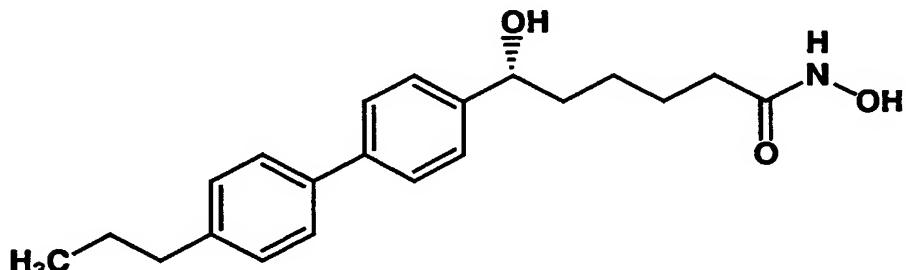
TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.42-10.20 (br, 1H), 8.75-8.55 (br, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 7.4 Hz, 5H), 1.70-1.10 (m, 6H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

実施例 13 (9)

(R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - プロピルフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

10

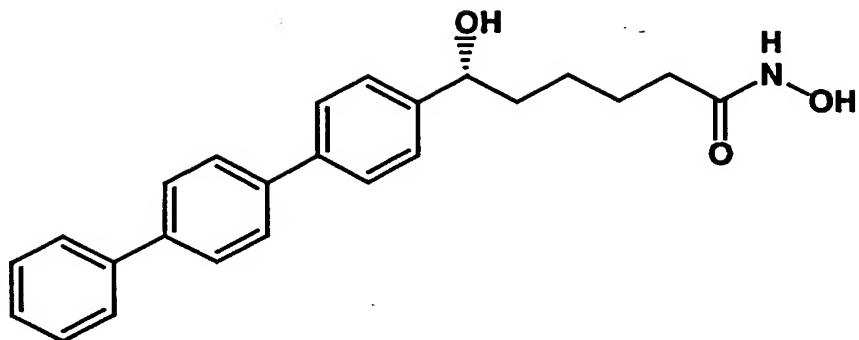


TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.58-4.44 (m, 1H), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72-1.10 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。

実施例 13 (10)

(R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - ビフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



TLC : R_f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

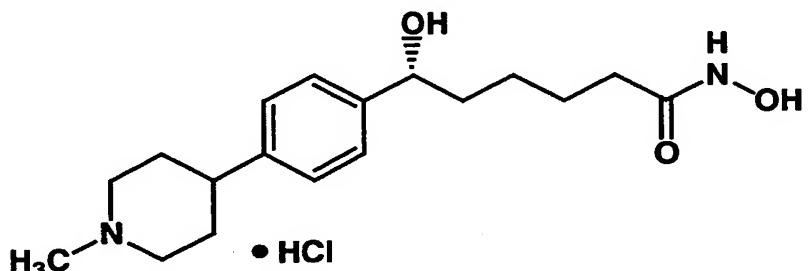
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.78-7.60 (m, 8H), 7.54-7.30 (m, 5H), 5.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.59-4.46 (m, 1H), 1.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.65-1.10

5 (m, 6H)。

実施例 13 (11)

(R)-N-ヒドロキシ-6-[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド・塩酸塩

10



TLC : R_f 0.12 (メタノール) 、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.53 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.64 (br, 1H), 7.25 (d, J = 8.2

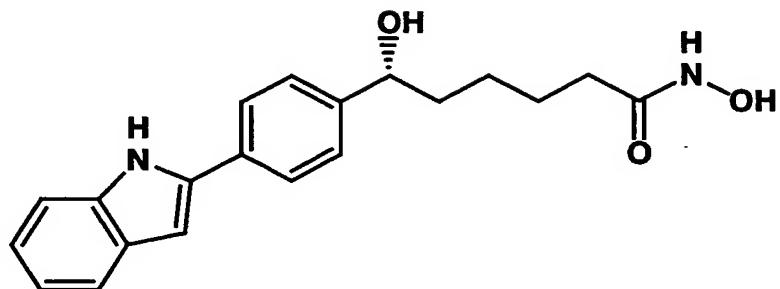
Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.06 (br, 1H), 4.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.46-3.28

(m, 3H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.73 (d-like, J = 4.2 Hz, 3H), 2.00-1.87 (m, 6H), 1.58-

15 1.41 (m, 4H), 1.37-1.15 (m, 2H)。

実施例 13 (12)

(R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(インドール-2-イル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

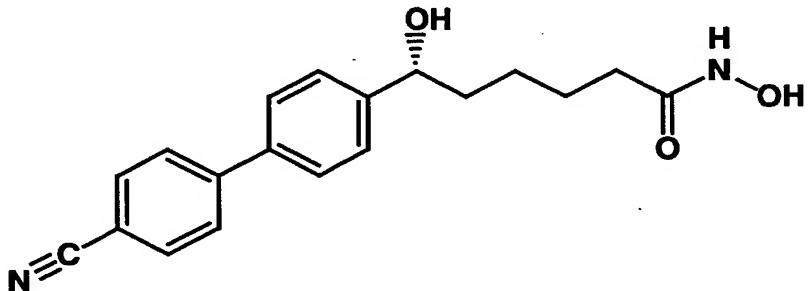


5 TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 60 : 10 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 11.42 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H) 7.40-7.30 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 1.88 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 2H)。

10

実施例 13 (13)

(R) - (+) -N-ヒドロキシ-6-[4-(4-シアノフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



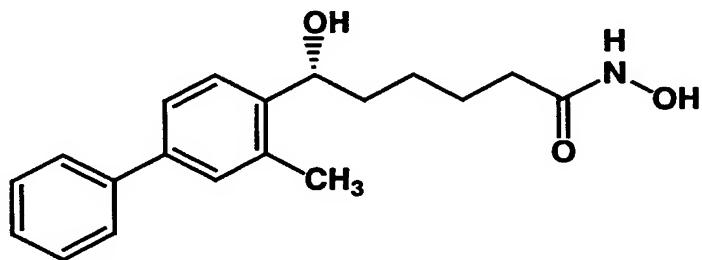
15 [α]_D : +4.60 (c 0.265、メタノール)、

TLC : R_f 0.34 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (brs, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.59-1.14 (m, 6H)。

5 実施例 13 (14)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - フェニル - 2 - メチルフェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



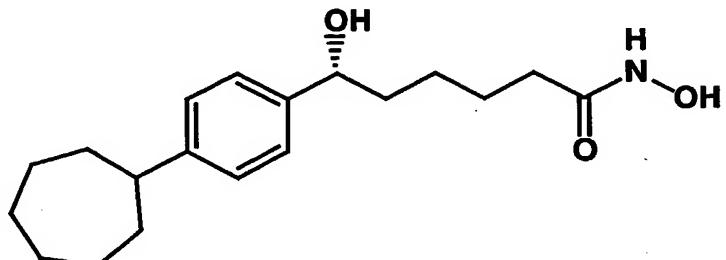
$[\alpha]_D$: +18.31 (c 0.225, メタノール)、

10 TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 5H), 7.34-7.28 (m, 1H), 5.02 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.92 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.60-1.22 (m, 6H)。

15 実施例 13 (15)

(R) - N - ヒドロキシ - 6 - (4 - シクロヘプチルフェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

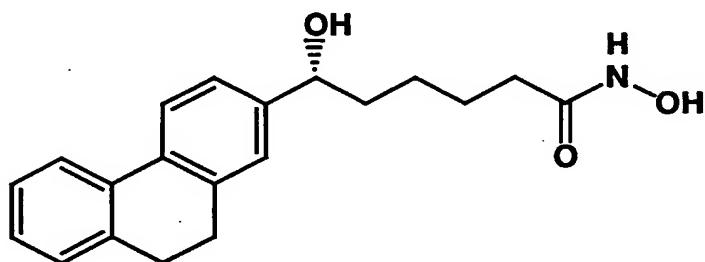


TLC : R_f 0.43 (酢酸エチル:メタノール=9:1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 1.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.81-1.41 (m, 16H), 1.37-1.10 (m, 2H)。

5

実施例 13 (16)

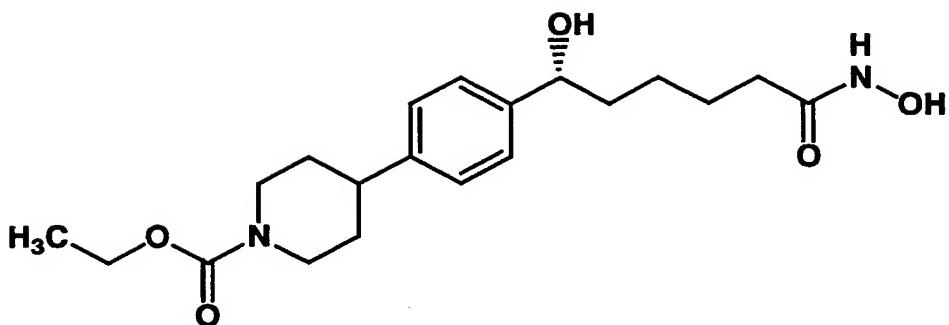
(R) - N-ヒドロキシ-6- (9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル) - 6-ヒドロキシヘキサンアミド



10 TLC : R_f 0.37 (酢酸エチル:メタノール=9:1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 5H), 5.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 2.79 (s, 4H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.63-1.44 (m, 4H), 1.41-1.17 (m, 2H)。

15 実施例 13 (17)

(R) - N-ヒドロキシ-6- [4- (1-エトキシカルボニルペリジン-4-イル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキサンアミド

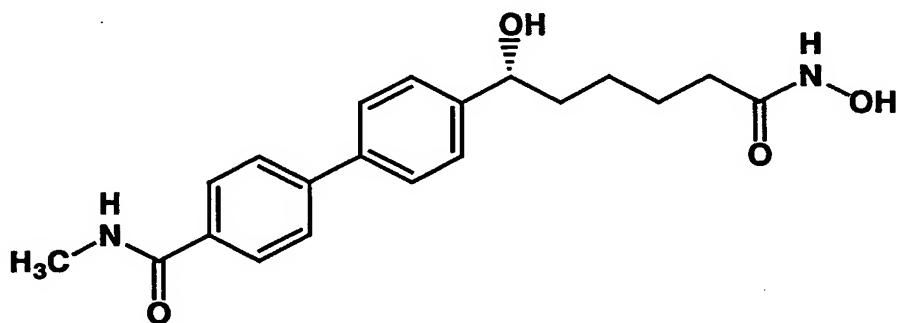


TLC : R_f 0.42 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ,

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

実施例 13 (18)

10 (R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (N - メチルカルバ
モイル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



$[\alpha]_D$: +12.37 (c 0.08, メタノール) ,

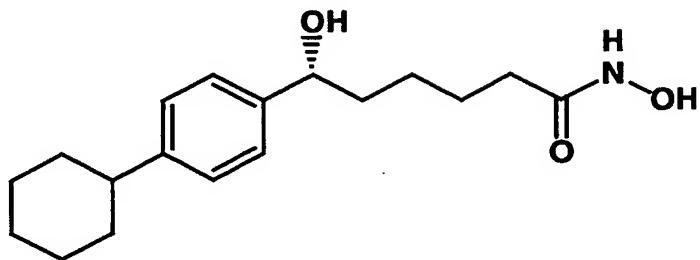
TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ,

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (brs, 1H), 8.48-8.43 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (brs, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz,

2H), 1.63-1.11 (m, 6H)。

実施例 1 3 (19)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - (4 - シクロヘキシルフェニル)
5 - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



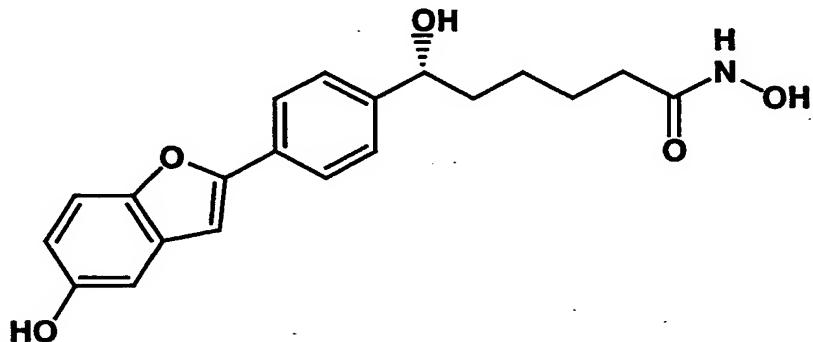
$[\alpha]_D$: +12.65 (c 0.16、メタノール) 、

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12
10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H),
1.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-1.09 (m, 17H)。

実施例 1 3 (20)

(R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (5 - ヒドロキシベンゾフラン - 2
15 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

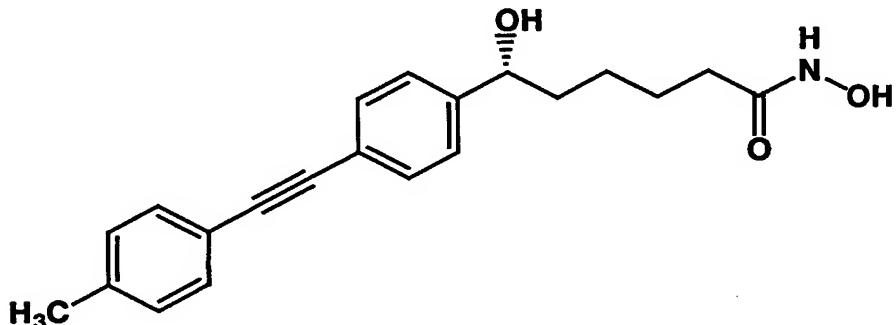


TLC : R_f 0.27 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 60 : 10 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.25 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.60-4.40 (m, 1H),
 5 1.88 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)。

実施例 13 (21)

(R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(2-(4-メチルフェニル)エチニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

10

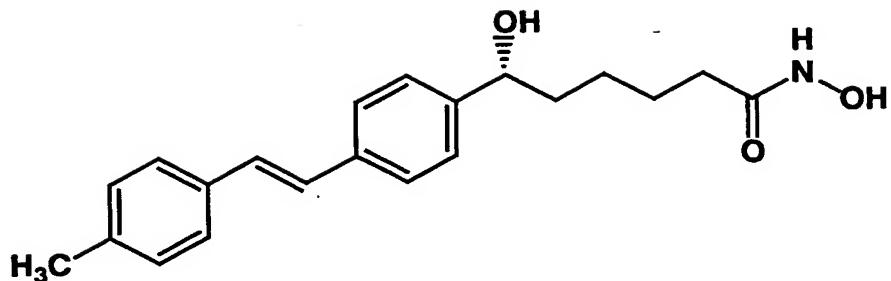


TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 60 : 10 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.60-4.40 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.65-1.00 (m, 6H)。

15

実施例 13 (22)

(R) -N-ヒドロキシ-6-[4-((1E)-2-(4-メチルフェニル)ビニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 60 : 10 : 1)、

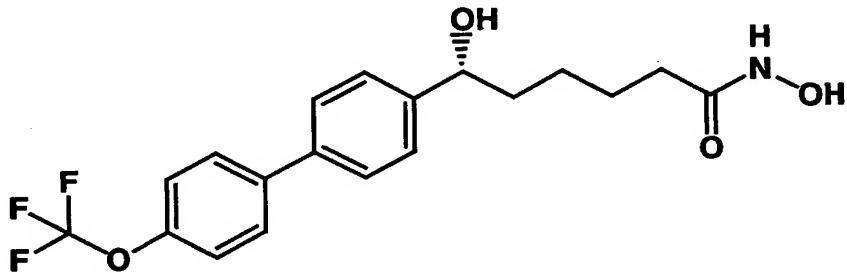
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H),
7.20-7.05 (m, 4H), 4.45 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H),

5 1.70-1.00 (m, 6H)。

実施例 13 (23)

(R)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

10



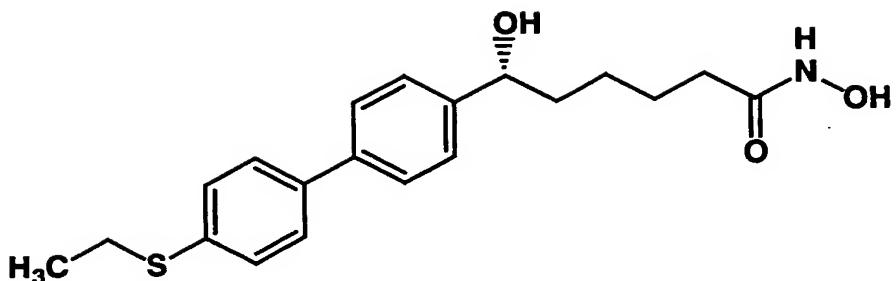
TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 4H), 5.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.55-4.95 (m, 1H),
1.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.63-1.12 (m, 6H)。

15

実施例 13 (24)

(R)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-エチルチオフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

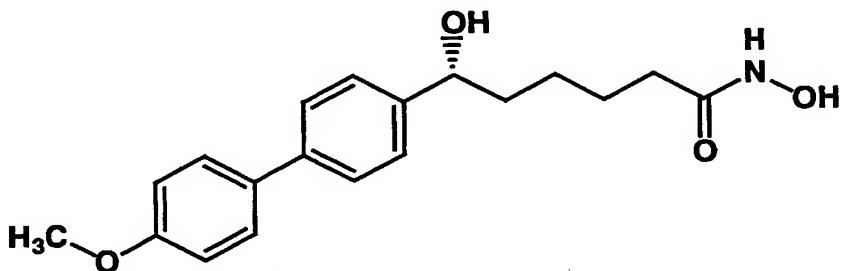


TLC : R_f 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 5.13 (br, 1H), 4.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

実施例 13 (25)

(R)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-メトキシフェニル)フェニル]-10-ヒドロキシヘキサンアミド

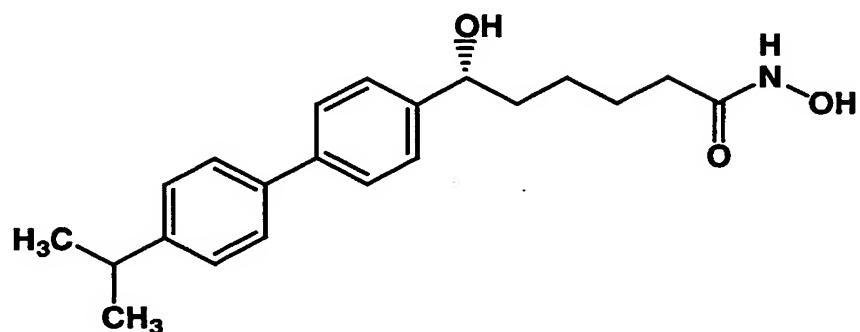


TLC : R_f 0.23 (酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 2H).

実施例 13 (26)

(R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(4-(1-メチルエチル)フェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

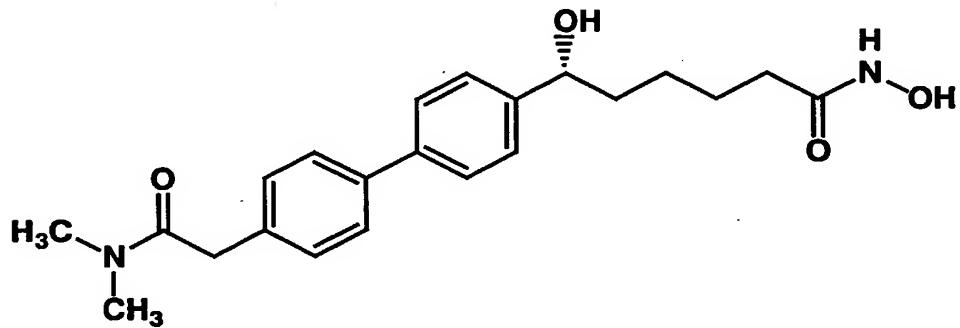


TLC : R_f 0.20 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、

5 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (brs, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.11 (brs, 1H), 4.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62-1.20 (m, 6H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

10 実施例 13 (27)

(R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(4-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)フェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



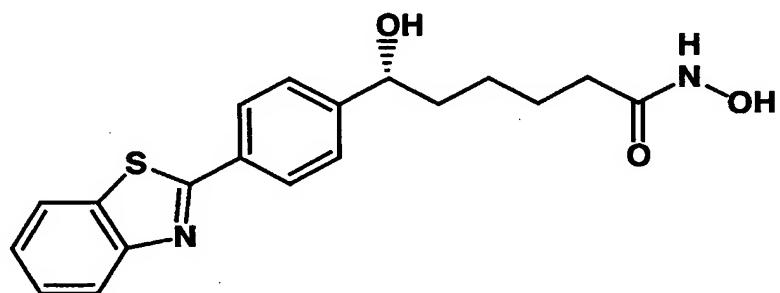
TLC : R_f 0.21 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、

15 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.37

(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.13 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.59-4.46 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.65-1.10 (m, 6H)。

5 実施例 13 (28)

(R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

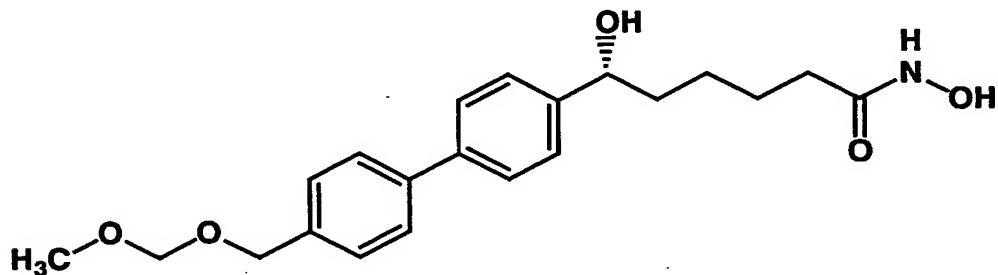


TLC : R_f 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

10 NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 8.09-7.98 (m, 3H), 7.60-7.40 (m, 4H), 5.38-5.22 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 1.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.70-1.15 (m, 6H)。

実施例 13 (29)

15 (R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(4-(メトキシメトキシメチル)フェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

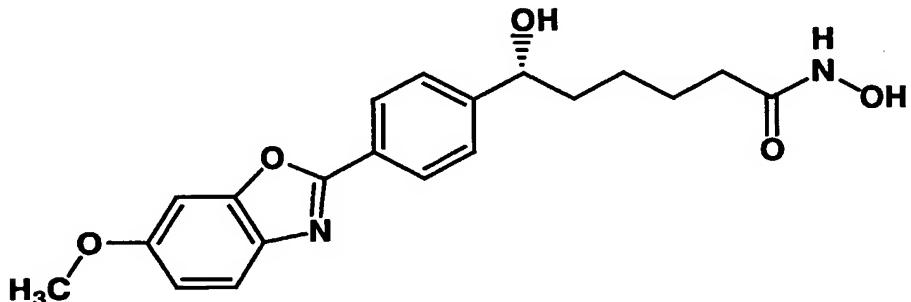


TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59
 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 4.4
 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.60-4.45 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.70-
 5 1.12 (m, 6H)。

実施例 13 (30)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (6 - メトキシベンゾオキ
 サゾール - 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

10

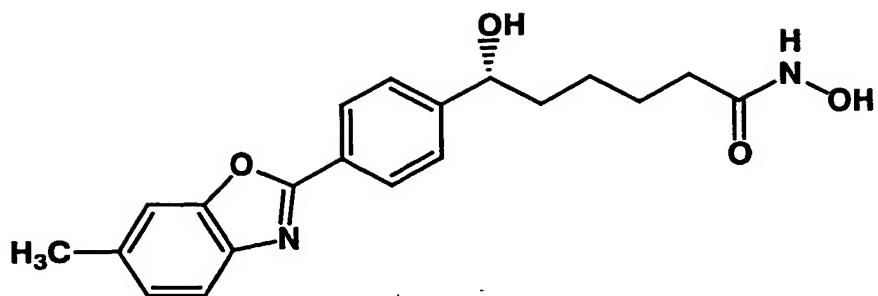


[α]_D : +7.31 (c 0.19, メタノール)、

TLC : R_f 0.15 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (brs, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66
 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J =
 15 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.29 (brs, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.90 (t, J = 7.5
 Hz, 2H), 1.63-1.20 (m, 6H)。

実施例 13 (31)

(R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (6 - メチルベンゾオキサゾール -
 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

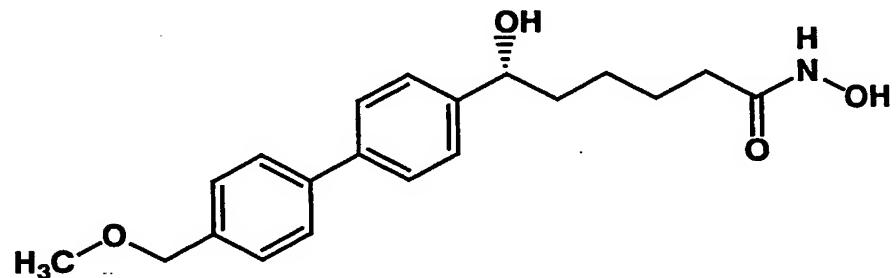


TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.90-8.30 (br, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (dd, J
 5 = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 5.60-4.90 (br, 1H), 4.60 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (t, J
 = 7.4 Hz, 2H), 1.68-1.12 (m, 6H)。

実施例 1 3 (3 2)

(R)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-メトキシメチルフェニル)フ
 10 ェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

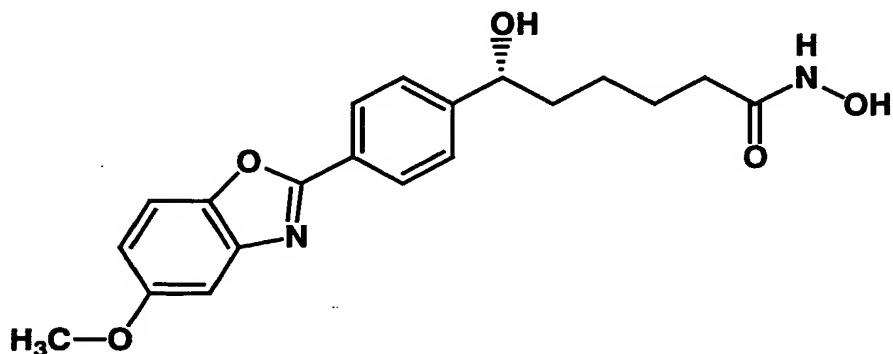


TLC : R_f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 9.10-8.10 (br, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H),
 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 5.50-4.70 (br, 1H), 4.52 (t, J = 6.2
 15 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)。

実施例 1 3 (3 3)

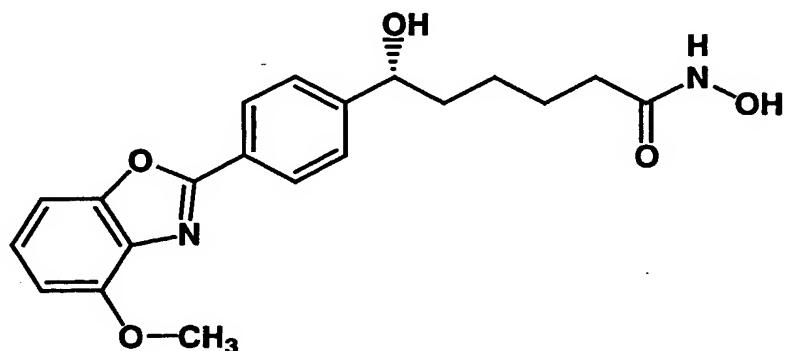
(R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(5-メトキシベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



TLC : R_f 0.13 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1),
 5 NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.65-1.10 (m, 6H).

10 実施例 13 (34)

(R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(4-メトキシベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

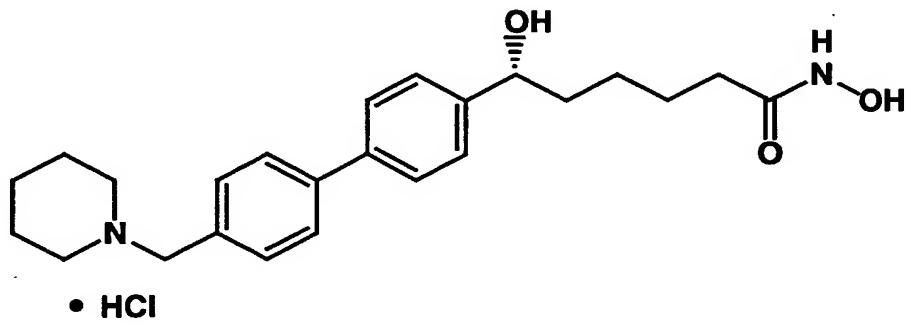


TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1),
 15 NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53

(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.02-6.90 (m, 1H), 5.31 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)。

実施例 1 3 (35)

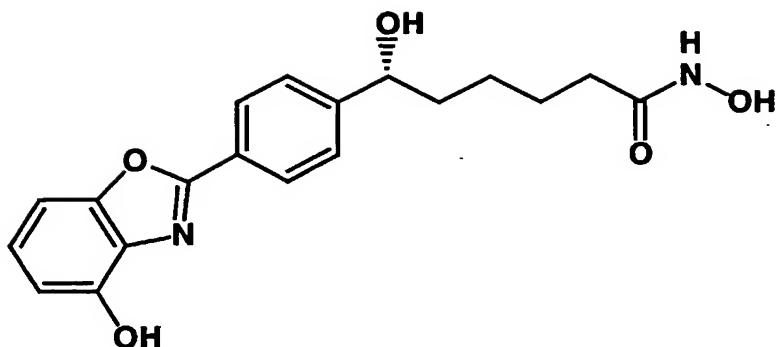
5 (R) - (+) - N-ヒドロキシ-6 - [4 - (4 - (ピペリジン-1-イルメチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド・塩酸塩



10 $[\alpha]_D : +6.17$ (c 0.12、メタノール)、
 TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1)、
 NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.41-10.31 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.52 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)。

15 実施例 1 3 (36)

(R) - (+) - N-ヒドロキシ-6 - [4 - (4 - ヒドロキシベンゾオキサゾール-2-イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



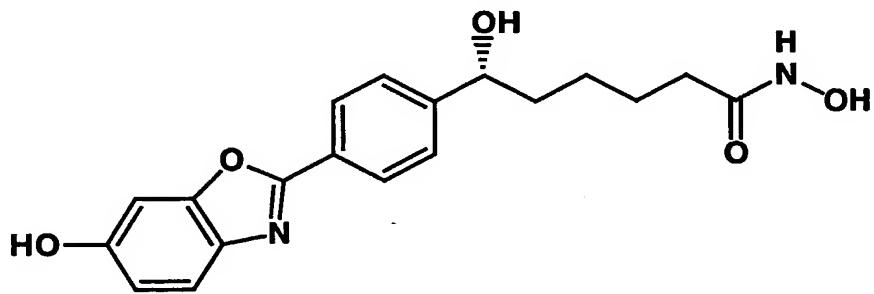
$[\alpha]_D : +6.33$ (c 0.12、メタノール)、

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 17 : 3)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.35 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 5.30 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62-1.16 (m, 6H)。

実施例 13 (37)

(R)-N-ヒドロキシ-6-[4-(6-ヒドロキシベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



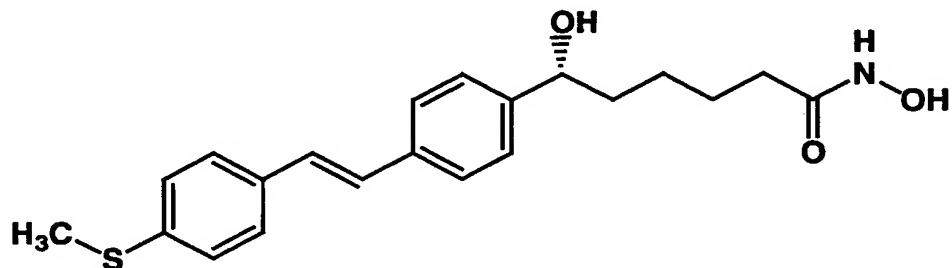
TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 60 : 10 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.25 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.25

15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 1.88 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)。

実施例 13 (38)

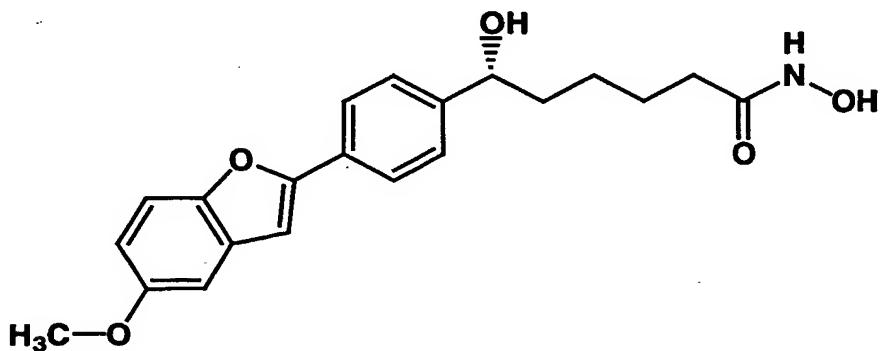
(R) -N-ヒドロキシ-6-[4-((1E)-2-(4-メチルチオフェニル)ビニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



5 TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.25 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30-7.05 (m, 6H), 4.45 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.65-1.00 (m, 6H)。

実施例 13 (39)

(R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(5-メトキシベンゾフラン-2-イル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

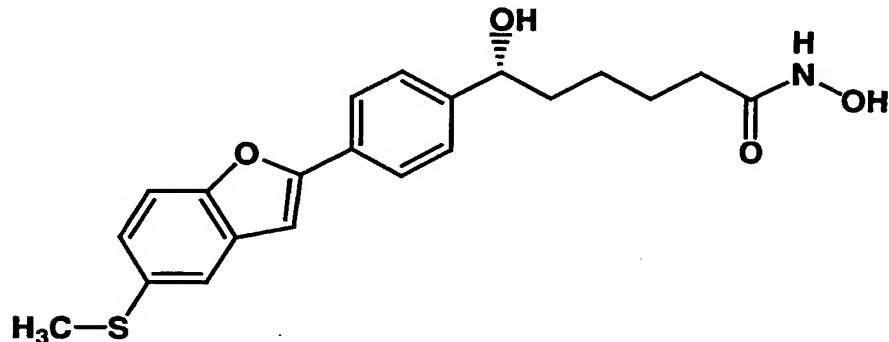


TLC : R_f 0.27 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
 15 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H),

6.88 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.68-1.14 (m, 6H).

実施例 13 (40)

5 (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (5 - メチルチオベンゾフラン - 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

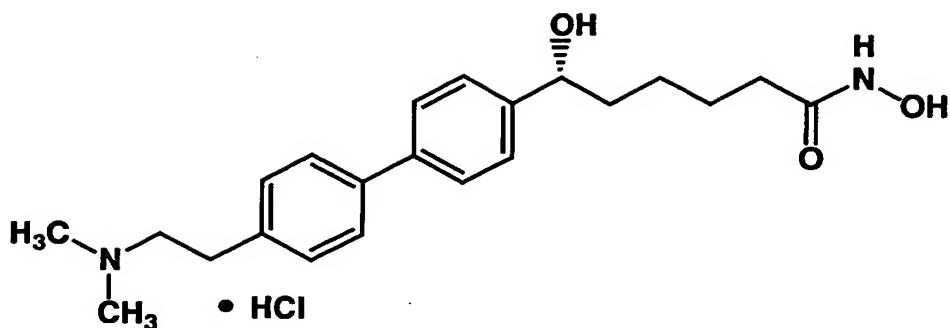


TLC : R_f 0.27 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

10 NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.82-8.42 (br, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.42-4.96 (br, 1H), 4.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.70-1.12 (m, 6H)。

実施例 13 (41)

15 (R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (ジメチルアミノ) エチル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド・塩酸塩



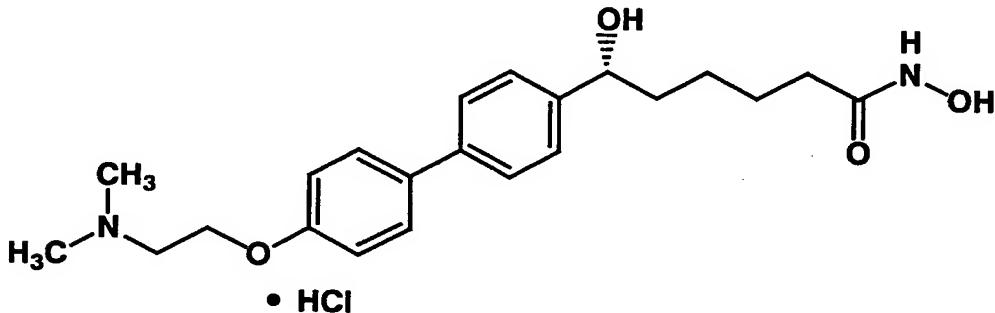
$[\alpha]_D$: +22.11 (c 0.635、ジメチルホルムアミド)、

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール = 7 : 3)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.60 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 4H), 5.14 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62-1.15 (m, 6H)。

実施例 13 (42)

10 (R)-(+)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド・塩酸塩



$[\alpha]_D$: +20.47 (c 1.005、ジメチルホルムアミド)、

15 TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.56 (br, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5

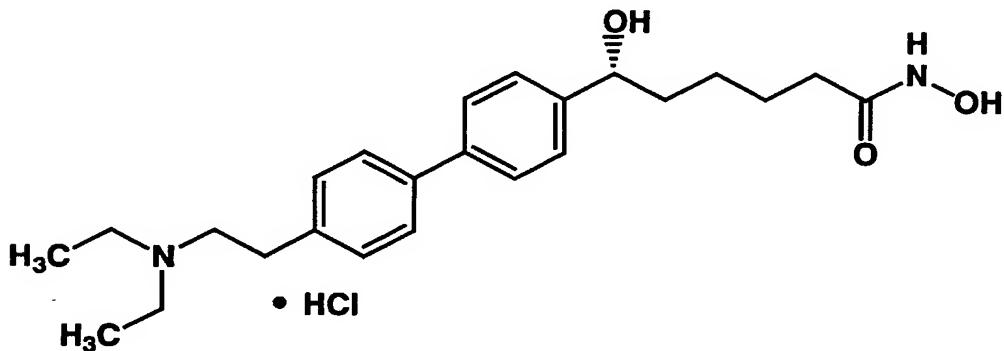
Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.39 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.39-1.17 (m, 2H)。

5

実施例 1 3 (4 3)

(R) - (+) - N-ヒドロキシ-6-[4-(4-(2-(ジエチルアミノ)エチル)フェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド・塩酸塩

10



$[\alpha]_D$: +18.58 (c 0.93、ジメチルホルムアミド)、

TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.47 (brs, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.61 (d, J = 8.4

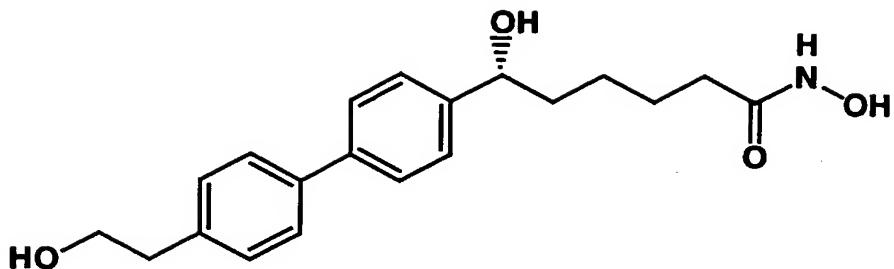
Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

15 5.13 (brs, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.31-3.01 (m, 8H), 1.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.62-

1.15 (m, 6H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 6H)。

実施例 1 3 (4 4)

(R) - N-ヒドロキシ-6-[4-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、

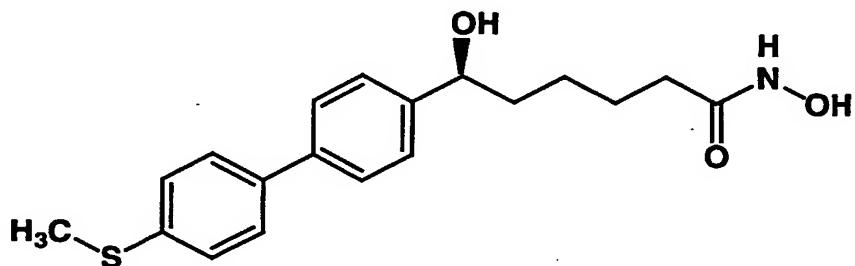
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.63-1.43 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 2H)。

実施例 14 (1) ~ 14 (5)

参考例 1 で製造した化合物の代わりに相当するケトン誘導体を用いて、参考例 5 → 参考例 3 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、所望により、通常の方法によって、酸付加物塩に変換し、以下に示した本発明化合物を得た。

実施例 14 (1)

(S) - (-) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - メチルチオフェニル)フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



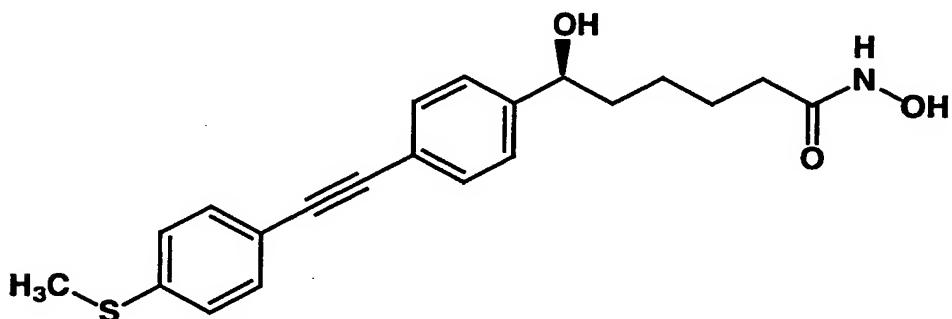
$[\alpha]_D$: -26.3 (c 0.99、ジメチルホルムアミド)、

TLC : R_f 0.21 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.65-1.15 (m, 6H).

5 実施例 14 (2)

(S) - (-) - N-ヒドロキシ-6 - [4 - (2 - (4-メチルチオフェニル) エチニル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキサンアミド



$[\alpha]_D$: -33.4 (c 0.99、ジメチルホルムアミド) 、

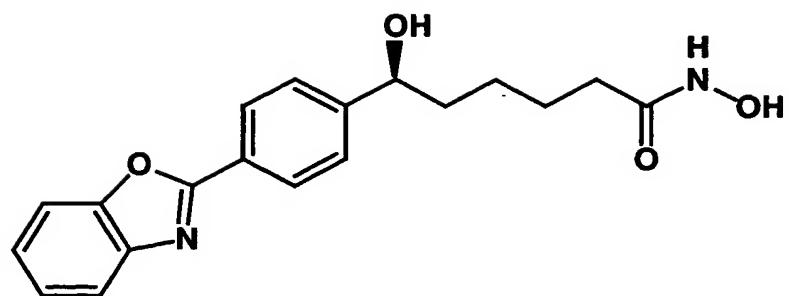
10 TLC : Rf 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 4H), 1.35-1.15 (m, 2H)。

15

実施例 14 (3)

(S) - (-) - N-ヒドロキシ-6 - [4 - (ベンゾオキサゾール-2-イル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキサンアミド



$[\alpha]_D$: -11.5 (c 0.81、メタノール) 、

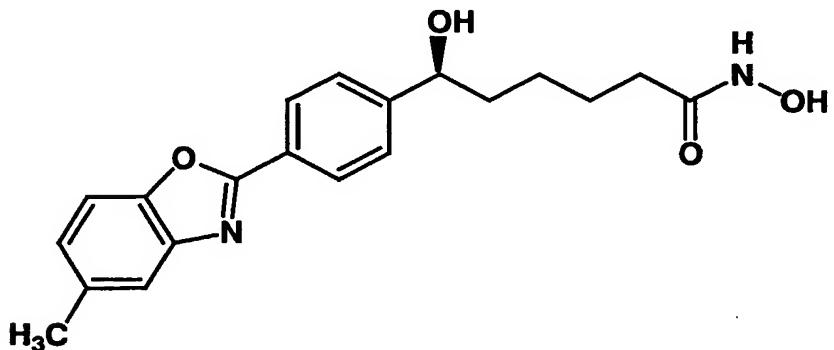
TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

5 7.82-7.75 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.30 (m, 2H), 5.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 1.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.70-1.20 (m, 6H)。

実施例 14 (4)

10 (S) - (-) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (5 - メチルベンゾオキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



$[\alpha]_D$: -33.4 (c 0.99、ジメチルホルムアミド) 、

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

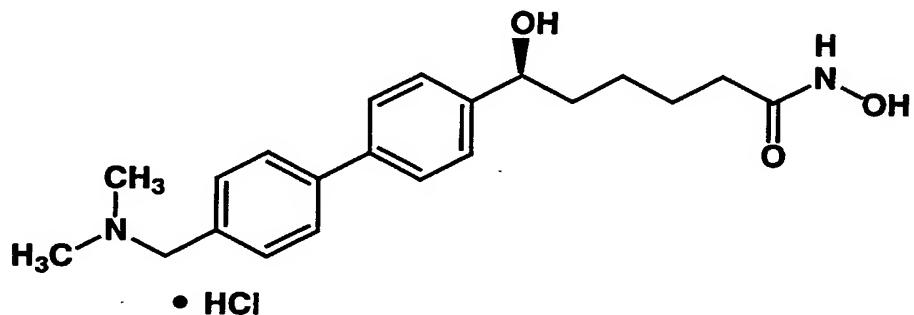
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d,

15 J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.2, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.43 (s, 3H),

1.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.70-1.20 (m, 6H)。

実施例 1 4 (5)

(S) - (-) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (ジメチルアミノメチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド・塩酸塩



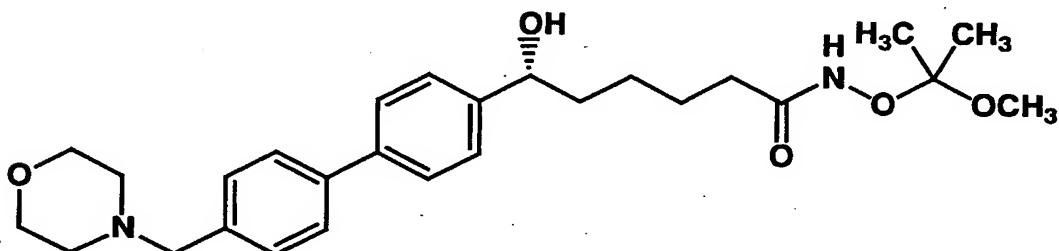
$[\alpha]_D : -5.39$ (c 0.495、水)、

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 2 : 1)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.65
10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.16 (m, 1H),
4.53 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.65-1.15 (m, 6H)。

実施例 1 5

(R) - N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - [4 - (4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



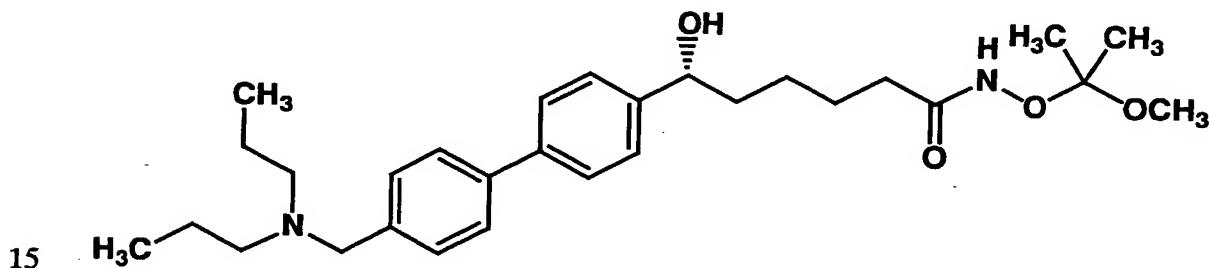
参考例 1 で製造した化合物の代わりに、メチル 6 - [4 - (4 - (モルホリン-4-イルメチル) フェニル) フェニル] - 6 - オキソヘキサノエートを用いて、参考例 4 → 参考例 3 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5. TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 6 : 1)、
 NMR (CDCl₃) : δ 7.74 (brs, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.48-2.45 (m, 4H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.91-1.34 (m, 6H), 1.41 (s, 6H)。

10

実施例 15 (1)

(R) - N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - [4 - (4 - (ジプロピルアミノメチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



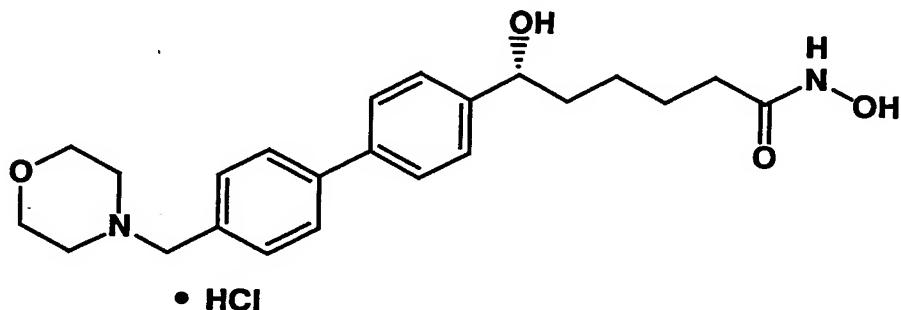
メチル 6 - [4 - (4 - (モルホリン-4-イルメチル) フェニル) フェニル] - 6 - オキソヘキサノエートの代わりに、メチル 6 - [4 - (4 - (ジプロピルアミノメチル) フェニル) フェニル] - 6 - オキソヘキサノエートを用いて、実施例 15 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
 NMR (CDCl₃) : δ 7.76 (br, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 4.72 (dd, $J = 7.0, 5.8$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.40 (t-like, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.34 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.56-1.36 (m, 2H), 1.50 (m, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.41 (s, 6H), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H)。

5 実施例 1 6

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド・塩酸塩



10 実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 1 5 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、さらに、通常の方法によって、酸付加物塩に変換し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

$[\alpha]_D$: +6.17 (c 0.12、メタノール) 、

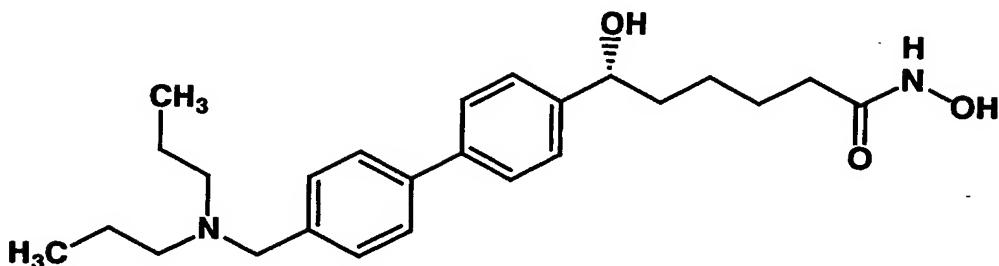
TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

15 NMR (d_6 -DMSO) : δ 11.30 (brs, 1H), 10.32 (brs, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.52 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.94-3.75 (m, 4H), 3.20-2.95 (m, 4H), 1.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.65-1.15 (m, 6H)。

20 実施例 1 6 (1)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (ジプロピルアミノ

メチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



実施例 15 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 16 と同様の操作をし、または通常の方法によって、酸付加物塩に変換し、以下の物性値を有する本発明化合物をそれぞれ得た。

フリーボディ：

$[\alpha]_D$: +20.85 (c 1.01、ジメチルホルムアミド) 、

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 6 : 1) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.26 (br, 1H), 8.65 (br, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.12 (br, 1H), 4.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.33 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 6H), 1.36-1.17 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

塩酸塩：

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 6 : 1) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.58 (br, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.62 (br, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.17 (br, 1H), 4.53 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.93 (m, 4H), 1.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82-1.66 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

20

実施例 17 (1) および 17 (2)

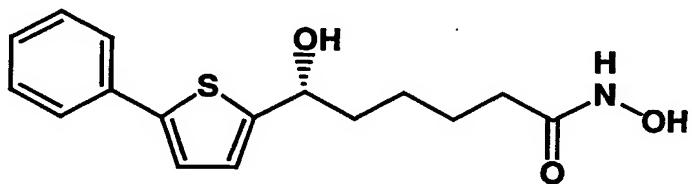
参考例 1 で製造した化合物の代わりに、メチル 6 - (5 - フェニルチオ

フェン-2-イル) - 6-オキソヘキサノエートまたはメチル 6-(5-フェニルベンゾフラン-2-イル) - 6-オキソヘキサノエートを用いて、参考例4→参考例3→実施例1→実施例2と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

5

実施例17 (1)

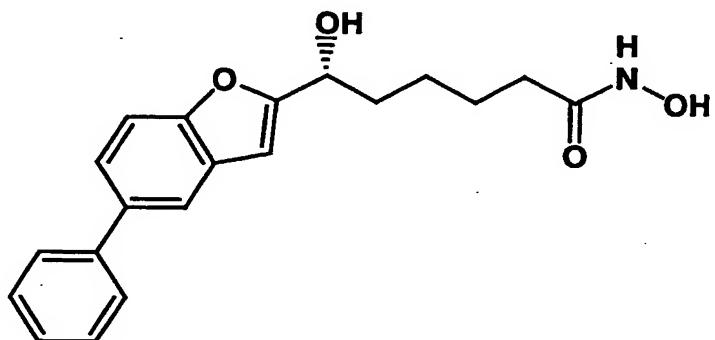
(R) - N-ヒドロキシ-6-(5-フェニルチオフェン-2-イル) - 6-ヒドロキシヘキサンアミド



10 TLC : R_f 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.42-10.20 (br, 1H), 8.80-8.55 (br, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H),
 7.43-7.20 (m, 4H), 6.90 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.80-4.65 (m,
 1H), 1.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76-1.15 (m, 6H)。

15 実施例17 (2)

(R) - N-ヒドロキシ-6-(5-フェニルベンゾフラン-2-イル) - 6-ヒドロキシヘキサンアミド

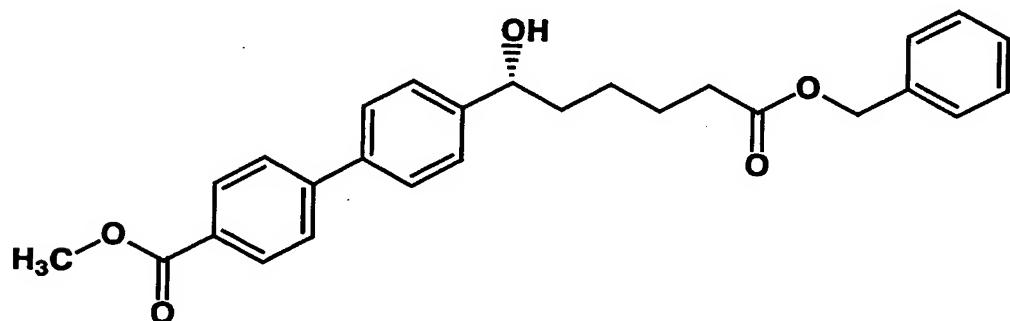


TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ,
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.70-7.52 (m, 4H),
 7.50-7.28 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 1H), 1.93 (t,
 J = 7.4 Hz, 2H), 1.84-1.62 (m, 2H), 1.60-1.18 (m, 4H)。

5

参考例 1 6

(R) -ベンジル 6 - [4 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサノエート

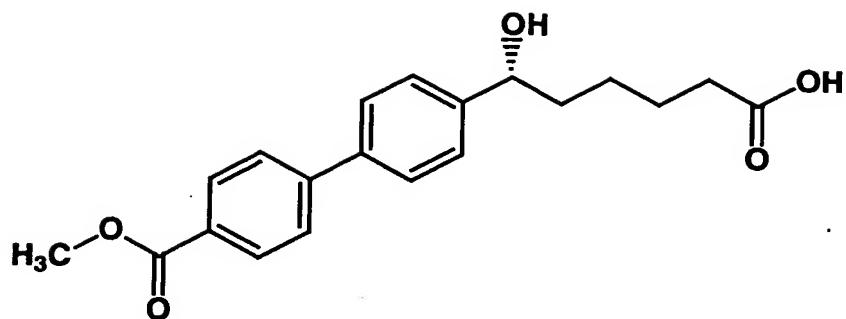


10 参考例 1 で製造した化合物の代わりに、ベンジル 6 - [4 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) フェニル] - 6 - オキソヘキサノエートを用いて、参考例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。
 TLC : R_f 0.19 (クロロホルム : 酢酸エチル = 19 : 1) 。

15

参考例 1 7

(R) - 6 - [4 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサン酸

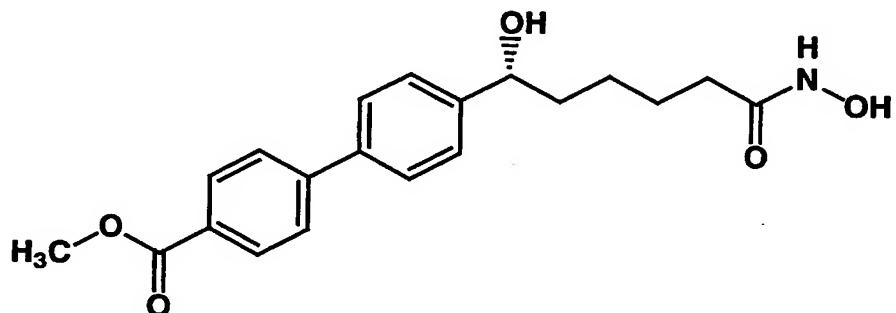


参考例 1 6 で製造した化合物 (1.36 g) のメタノール (20 ml) とテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、10% パラジウムカーボン (136 mg) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮した。得られた残渣をエーテルで洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物 (951 mg) を得た。

5 TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

実施例 1 8

10 (R)-N-ヒドロキシ-6-[4-(4-(メトキシカルボニル)フェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



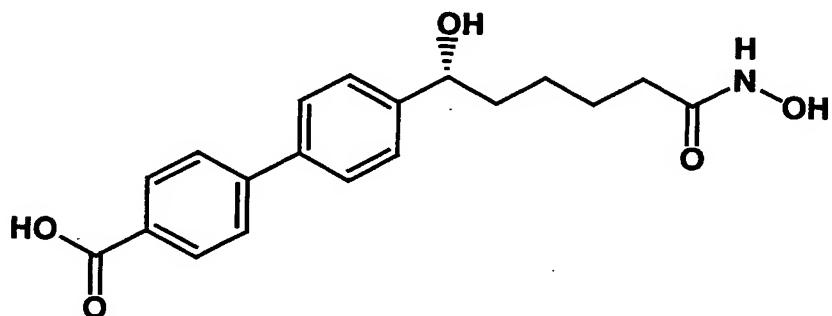
参考例 1 7 で製造した化合物を用いて、実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81

(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.61-4.48 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.67-1.10 (m, 6H)。

実施例 19

5 (R) -N-ヒドロキシ-6-[4-(4-カルボキシフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド

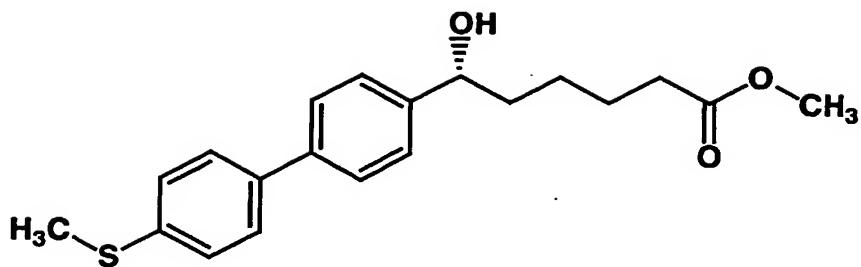


参考例 17 で製造した化合物を用いて、実施例 1 → 参考例 3 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

10 TLC : $R_f = 0.16$ (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、
NMR (d_6 -DMSO) : $\delta = 10.31$ (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.40-4.90 (br. 1H), 4.61-4.47 (m, 1H), 1.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)。

参考例 18

(R) -メチル-6-[4-(4-メチルチオフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンエート

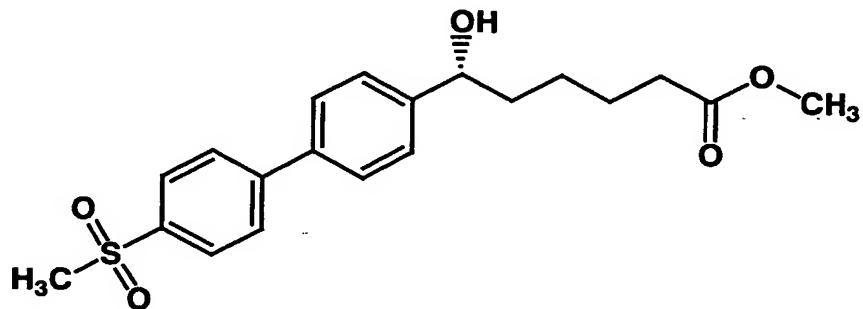


参考例 1 で製造した化合物の代わりに、メチル 6-[4-(4-メチルチオフェニル)フェニル]-6-オキソヘキサノエートを用いて、参考例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

5 TLC : R_f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) 、
 NMR (CDCl₃) : δ 7.57-7.49 (m, 4H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.72 (t, J=6.2Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.32 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.88-1.25 (m, 6H)。

参考例 1 9

10 (R)-メチル 6-[4-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサノエート



参考例 1 8 で製造した化合物 (335mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液に、0℃で、m-クロロ過安息香酸 (504mg) を加えた。反応混合物を0℃で、1時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物

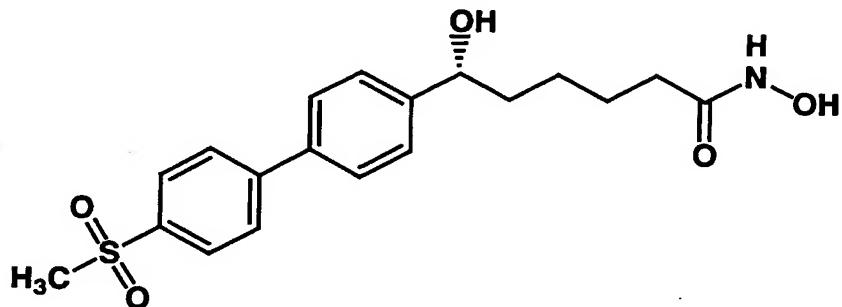
物 (34.9mg) を得た。

TLC : R_f 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4)、
 NMR (CDCl₃) : δ 8.00 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4Hz, 2H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7.5Hz, 2H), 1.90-1.30 (m, 6H)。

実施例 20

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

10



参考例 2 で製造した化合物の代わりに、参考例 1 9 で製造した化合物を用いて、参考例 3 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

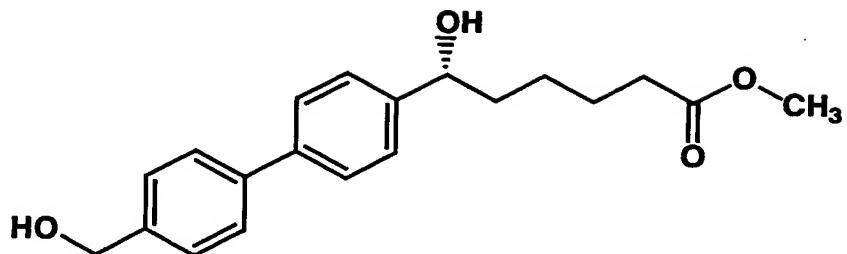
[α]_D : +9.84 (c 0.125、メタノール)、
 15 TLC : R_f 0.12 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.62-1.18 (m, 6H)。

20

参考例 20

(R) - メチル 6 - [4 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) フェニル]

- 6 - ヒドロキシヘキサノエート



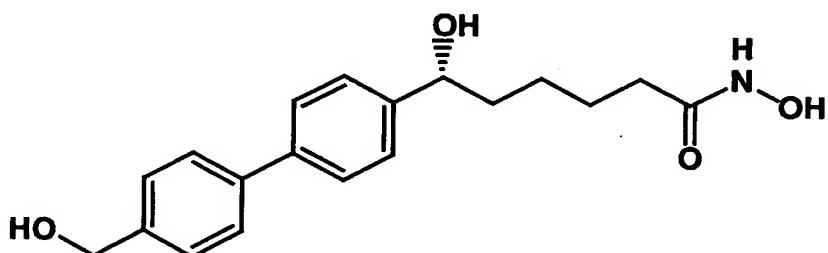
参考例 1 で製造した化合物の代わりに、メチル 6 - [4 - (4 - ホルミルフェニル) フェニル] - 6 - オキソヘキサノエートを用いて、参考例 4 と 5 同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) 、
 NMR (CDCl₃) : δ 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.78-4.66 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.32 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.02-1.20 (m, 6H)。

10

実施例 2 1

(R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド



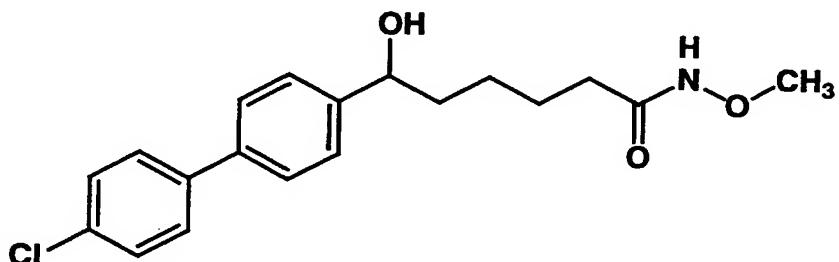
15 参考例 2 で製造した化合物の代わりに、参考例 2 0 で製造した化合物を用いて、参考例 3 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.13 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.80-8.50 (br, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H),
 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 5.40-5.00 (br, 2H), 4.60-4.40 (m,
 3H), 1.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.70-1.10 (m, 6H)。

5

実施例 2-2

N-メトキシ-6-[4-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-ヒドロキシヘキサンアミド



10 (1-メトキシ-1-メチルエチル)ヒドロキシアミンの代わりに、メトキシルアミンを用いて、実施例1と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

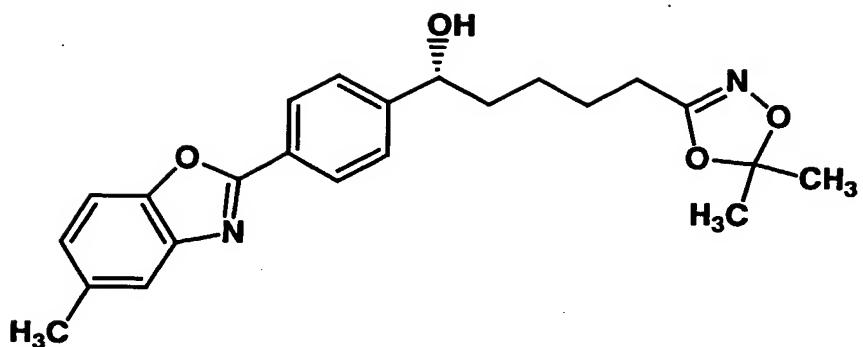
TLC : R_f 0.27 (酢酸エチル)、

NMR (CDCl₃) : δ 8.21 (br, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

15 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.44-2.04 (m, 3H), 1.90-1.62 (m, 4H), 1.58-1.34 (m, 2H)。

実施例 2-3

(R) - (+) - 5 - (5, 5-ジメチル-1, 4, 2-ジオキサゾリン-3-イル) - 1 - [4 - (5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル] ペンタン-1-オール



実施例 6 で製造した化合物 (3 g) のトルエン (100 ml) 溶液を 100 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物 (2.83 g) を得た。

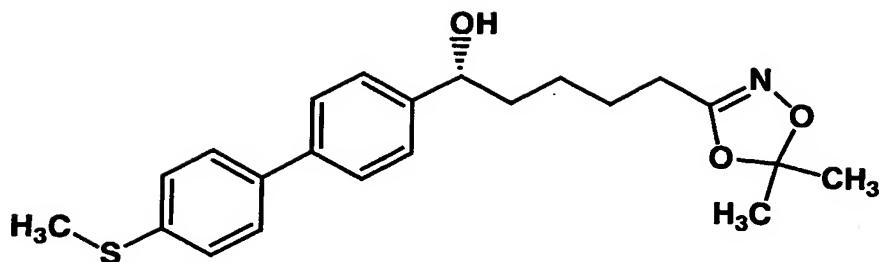
[α]_D : +24.59 (c 0.81, ジメチルホルムアミド)、
 TLC : Rf 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)、
 NMR (CDCl₃) : δ 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (brs, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz,
 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 4.79-4.75 (m, 1H), 2.48 (s, 3H),
 10 2.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91-1.33 (m, 6H), 1.53 (s, 6H)。

実施例 2 3 (1) および 2 3 (2)

実施例 6 で製造した化合物の代わりに、実施例 6 (3) または 6 (4) で
製造した化合物を用いて、さらに、所望により、通常の方法によって、酸付
加物塩に変換し、以下に示した本発明化合物を得た。

实施例 2 3 (1)

(R) - 5 - (5, 5-ジメチル-1, 4, 2-ジオキサゾリン-3-イル) - 1 - [4 - (4-メチルチオフェニル) フェニル] ペンタン-1-オール

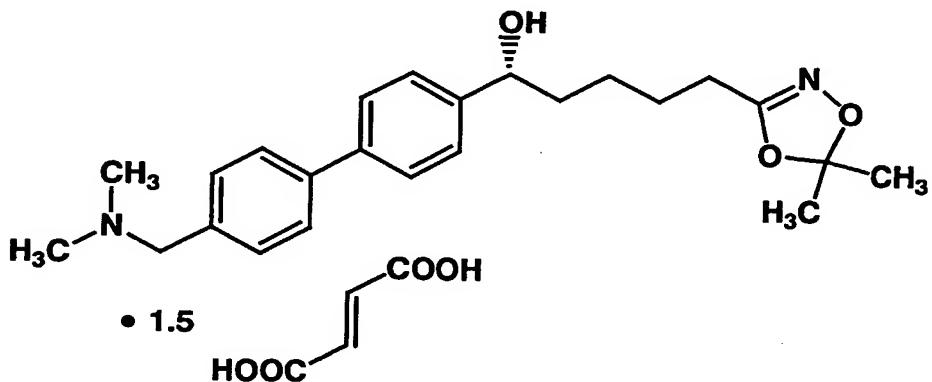


TLC : R_f 0.57 (ヘキサン : �酢酸エチル = 1 : 1)、

NMR (CDCl₃) : δ 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.71 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 5 2H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.57-1.35 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)。

実施例 2 3 (2)

(R) - 5 - (5, 5-ジメチル-1, 4, 2-ジオキサゾリン-3-イル) - 1 - [4 - (4 - (ジメチルアミノメチル) フェニル) フェニル] ペ
10 ンタン-1-オール・1.5 フマル酸塩



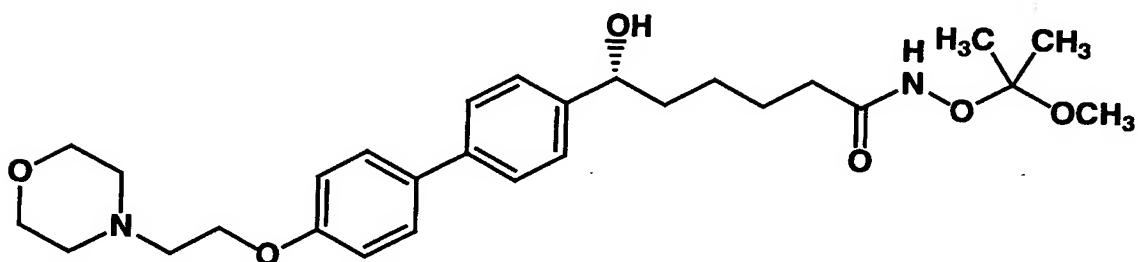
[α]_D : +15.9 (c 1.16, ジメチルホルムアミド)、

TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、

NMR (d₆-DMSO) : δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, 15 J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.57 (s, 3H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67-1.23 (m, 6H), 1.43 (s, 6H)。

実施例 2 4

(R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6- [4- (4-
 (2- (モルホリン-4-イル) エトキシ) フェニル) フェニル] -6-ヒ
 5 ドロキシヘキサンアミド



参考例 1 で製造した化合物の代わりに、メチル 6- [4- (4- (2-
 (モルホリン-4-イル) エトキシ) フェニル) フェニル] -6-オキソヘ
 10 キサンオエートを用いて、参考例 4 → 参考例 3 → 実施例 1 と同様の操作をし、

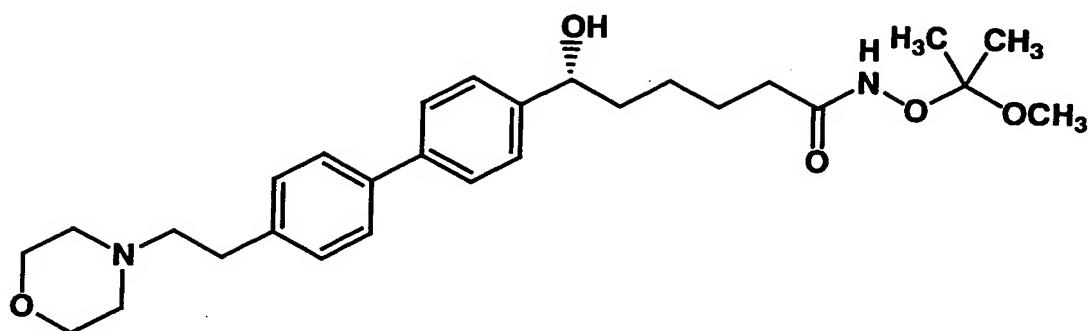
以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

NMR (CD₃OD) : δ 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 4.7 Hz, 15 4H), 2.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 2H), 1.33 (s, 6H)。

実施例 2 4 (1)

(R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6- [4- (4-
 20 (2- (モルホリン-4-イル) エチル) フェニル) フェニル] -6-ヒド
 ロキシヘキサンアミド

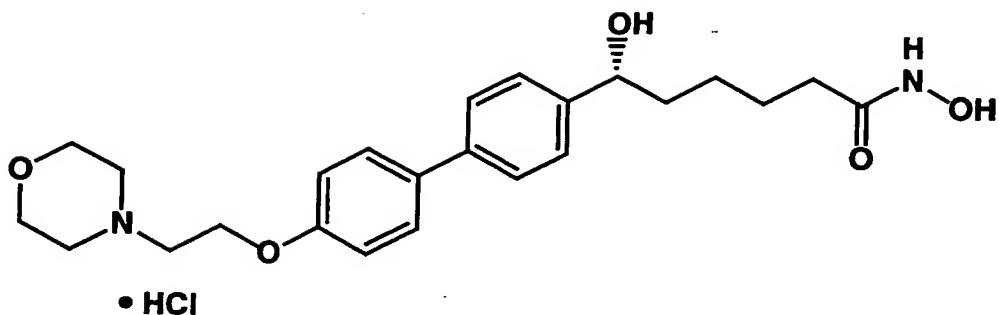


メチル 6 - [4 - (4 - (2 - (モルホリン-4 -イル) エトキシ) フェニル) フェニル] - 6 - オキソヘキサノエートの代わりに、メチル 6 - [4 - (4 - (2 - (モルホリン-4 -イル) エチル) フェニル) フェニル] - 6 - オキソヘキサノエートを用いて、実施例 24 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
 NMR (CDCl₃) : δ 7.70 (brs, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.55-2.53 (m, 4H), 2.19-1.32 (m, 8H), 1.41 (s, 6H)。

実施例 25

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (2 - (モルホリン-4 -イル) エトキシ) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド・塩酸塩

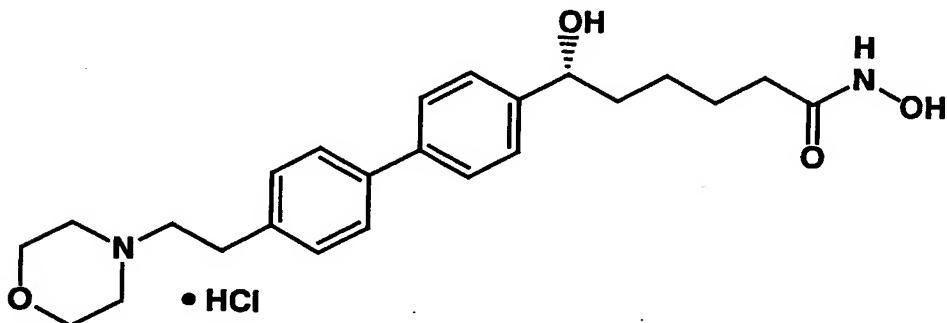


実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 2 4 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、さらに、通常の方法によって、酸付加物塩に変換し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5 [α]_D : +13.52 (c 0.84、ジメチルホルムアミド)、
 TLC : R_f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.92 (brs, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.61 (brs, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.12 (brs, 1H), 4.53-4.41 (m, 3H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.60-10 3.12 (m, 6H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62-1.12 (m, 6H)。

実施例 2 5 (1)

(R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド・塩酸塩



実施例 24 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 25 と同様の操作をし、または通常の方法によって、酸付加物塩に変換し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[α]_D : +16.80 (c 0.815、ジメチルホルムアミド)、
 5 TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 17 : 3)、
 NMR (d₆-DMSO) : δ 10.82 (brs, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (brs, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.96-3.72 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 4H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.64-10 1.16 (m, 6H)。

[製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

- (R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - (4 - (4 - クロロフェニル) フエニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド 5.0 g
- カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 0.2 g
- ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g
- 20 • 微結晶セルロース 4.7 g

製剤例 2

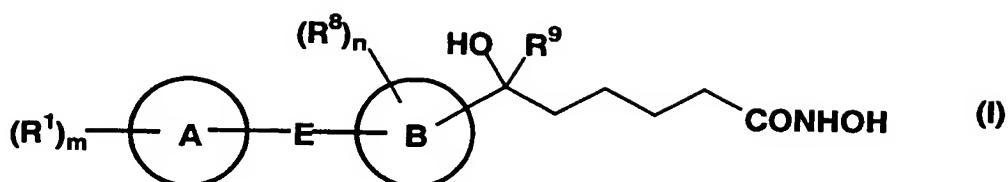
以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- (R) - (+) - N - ヒドロキシ - 6 - (4 - (4 - クロロフェニル) フ

エニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド 2.0 g
・マンニトール 20 g
・蒸留水 500 ml

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5 [式中、R¹は

- (a) C 1～8 アルキル基、
- (b) C 2～8 アルケニル基、
- (c) C 2～8 アルキニル基、
- (d) ハロゲン原子、
- 10 (e) ニトロ基、
- (f) ニトリル基、
- (g) トリフルオロメチル基、
- (h) トリフルオロメトキシ基、
- (i) -OR²基、
- 15 (j) -SR²基、
- (k) -NR³R⁴基、
- (l) -COR⁵基、
- (m) ケト基、
- (n) Cyc 1基、
- 20 (o) -OR²基、 -SR²基、 -NR³R⁴基、 -COR⁵基または Cyc 1基によって置換された C 1～8 アルキル基、
- (p) -SO₂R¹⁰基、
- (q) -O- (C 1～8 アルキレン基) -OR¹¹基、

(r) ニトリル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 基または $-\text{O}-$ (C 1~8 アルキレン基)
 $-\text{OR}^{11}$ 基によって置換されたC 1~8 アルキル基、

(s) $-\text{O}-$ (C 1~8 アルキレン基) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基、

(t) $-\text{S}-$ (C 1~8 アルキレン基) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基、

5 (u) $-\text{O}-$ (C 1~8 アルキレン基) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基または $-\text{S}-$ (C 1~8 アルキレン基) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基によって置換されたC 1~8 アルキル基、

(v) $-\text{OR}^2$ 基、 $-\text{SR}^2$ 基、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 基、 $-\text{COR}^5$ 基、Cyc1基、
ニトリル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 基、 $-\text{O}-$ (C 1~8 アルキレン基) $-\text{OR}^{11}$ 基、

10 (w) $-\text{O}-$ (C 1~8 アルキレン基) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基または $-\text{S}-$ (C 1~8 アルキレン基) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基によって置換されたC 2~8 アルケニル基、
または

(x) $-\text{OR}^2$ 基、 $-\text{SR}^2$ 基、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 基、 $-\text{COR}^5$ 基、Cyc1基、
ニトリル基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 基、 $-\text{O}-$ (C 1~8 アルキレン基) $-\text{OR}^{11}$ 基、

15 (y) $-\text{O}-$ (C 1~8 アルキレン基) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基または $-\text{S}-$ (C 1~8 アルキレン基) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基によって置換されたC 2~8 アルキニル基
を表し、

R²は水素原子、C 1~8 アルキル基、C 2~9 アシル基またはCyc1基
を表し、

20 R³およびR⁴は、それぞれ独立して水素原子、C 1~8 アルキル基、C 2~9 アシル基またはCyc1基を表し、

R⁵は水酸基、C 1~8 アルキル基、C 1~8 アルコキシ基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 基
またはCyc1基を表し、

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して水素原子、C 1~8 アルキル基またはC
25 Cyc1基を表し、

R¹⁰はC 1~8 アルキル基またはCyc1基を表し、

Cyc1基はC3～7の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環を表し、

5 R¹¹は水素原子、C1～8アルキル基、C2～9アシル基またはCyc1基を表し、

R¹²およびR¹³は、それぞれ独立して水素原子、C1～8アルキル基、C2～9アシル基またはCyc1基を表し、

mは0または1～5の整数を表し、

環AはC3～15の単環、二環、三環式炭素環または1～4個の窒素原子、

10 1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表し、

環BはC5～15の単環、二環、三環式炭素環アリールまたは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環、三環式ヘテロアリル環を表し、

15 Eは単結合、-CH=CH-または-C≡C-を表し、

R⁸は

(a) C1～8アルキル基、

(b) C1～8アルコキシ基、

(c) ハロゲン原子、

20 (d) ニトロ基、

(e) ニトリル基、

(f) トリフルオロメチル基、または

(g) トリフルオロメトキシ基を表す。

ただし、Eが単結合を表す場合、R¹とR⁸は一緒になって、C1～4アルキ

25 レン基を表してもよい。

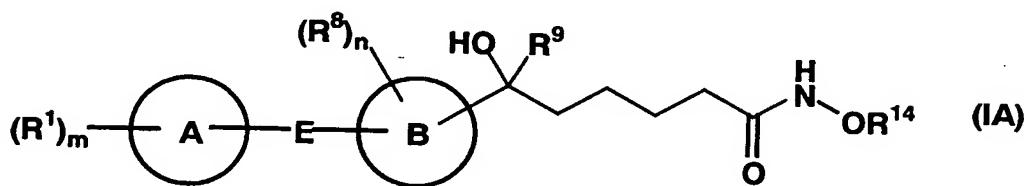
nは0または1～5の整数を表し、

R^9 は水素原子、C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基またはC 2～8 アルキニル基を表す。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩またはそれらのプロドラッグ体を有効成分とする IL-6 產生阻害剤。

5

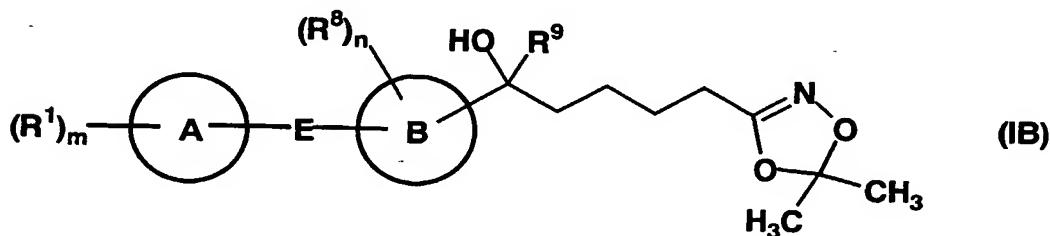
2. 一般式 (IA)



(式中、 R^{14} はC 1～8 アルキル基、C 1～8 アルコキシ基によって置換されたC 1～8 アルキル基を表し、その他の記号は請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表す。) で示される請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ体を有効成分とする IL-6 產生阻害剤。

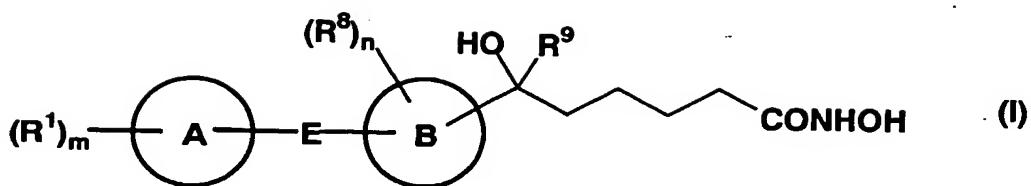
10 意味を表す。) で示される請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ体を有効成分とする IL-6 產生阻害剤。

3. 一般式 (IB)



15 (式中、すべての記号は請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表す。) で示される請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ体を有効成分とする IL-6 產生阻害剤。

4. 一般式 (I)



[式中、 R^1 は

- (a) C 1～8 アルキル基、
- (b) C 2～8 アルケニル基、
- 5 (c) C 2～8 アルキニル基、
- (d) ハロゲン原子、
- (e) ニトロ基、
- (f) ニトリル基、
- (g) トリフルオロメチル基、
- 10 (h) トリフルオロメトキシ基、
- (i) $-OR^2$ 基、
- (j) $-SR^2$ 基、
- (k) $-NR^3R^4$ 基、
- (l) $-COR^5$ 基、
- 15 (m) ケト基、
- (n) Cyc1基、
- (o) $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基またはCyc1基によって置換されたC 1～8 アルキル基、
- (p) $-SO_2R^{10}$ 基、
- 20 (q) $-O-(C 1～8 \text{アルキレン基})-OR^{11}$ 基、
- (r) ニトリル基、 $-SO_2R^{10}$ 基または $-O-(C 1～8 \text{アルキレン基})-OR^{11}$ 基によって置換されたC 1～8 アルキル基、
- (s) $-O-(C 1～8 \text{アルキレン基})-NR^{12}R^{13}$ 基、

(t) $-S-(C_1 \sim 8\text{アルキレン基})-NR^{12}R^{13}$ 基、

(u) $-O-(C_1 \sim 8\text{アルキレン基})-NR^{12}R^{13}$ 基または $-S-(C_1 \sim 8\text{アルキレン基})-NR^{12}R^{13}$ 基によって置換された $C_1 \sim 8\text{アルキル基}$ 、

5 (v) $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基、 $Cyc1$ 基、ニトリル基、 $-SO_2R^{10}$ 基、 $-O-(C_1 \sim 8\text{アルキレン基})-OR^{11}$ 基、 $-O-(C_1 \sim 8\text{アルキレン基})-NR^{12}R^{13}$ 基または $-S-(C_1 \sim 8\text{アルキレン基})-NR^{12}R^{13}$ 基によって置換された $C_2 \sim 8\text{アルケニル基}$ 、または

10 (w) $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基、 $Cyc1$ 基、ニトリル基、 $-SO_2R^{10}$ 基、 $-O-(C_1 \sim 8\text{アルキレン基})-OR^{11}$ 基、 $-O-(C_1 \sim 8\text{アルキレン基})-NR^{12}R^{13}$ 基または $-S-(C_1 \sim 8\text{アルキレン基})-NR^{12}R^{13}$ 基によって置換された $C_2 \sim 8\text{アルキニル基}$ を表し、

15 R^2 は水素原子、 $C_1 \sim 8\text{アルキル基}$ 、 $C_2 \sim 9\text{アシル基}$ または $Cyc1$ 基を表し、
 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim 8\text{アルキル基}$ 、 $C_2 \sim 9\text{アシル基}$ または $Cyc1$ 基を表し、
 R^5 は水酸基、 $C_1 \sim 8\text{アルキル基}$ 、 $C_1 \sim 8\text{アルコキシ基}$ 、 $-NR^6R^7$ 基

20 または $Cyc1$ 基を表し、
 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim 8\text{アルキル基}$ または $Cyc1$ 基を表し、
 R^{10} は $C_1 \sim 8\text{アルキル基}$ または $Cyc1$ 基を表し、
 $Cyc1$ 基は $C_3 \sim 7$ の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1個の酸

25 素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環を表し、

R^{11} は水素原子、C 1～8アルキル基、C 2～9アシル基またはCyc1基を表し、

R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立して水素原子、C 1～8アルキル基、C 2～9アシル基またはCyc1基を表し、

5 mは0または1～5の整数を表し、

環AはC 3～15の単環、二環、三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表し、

環BはC 5～15の単環、二環、三環式炭素環アリールまたは1～4個の窒

10 素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環、三環式ヘテロアリル環を表し、

Eは単結合、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ を表し、

R^8 は

(a) C 1～8アルキル基、

15 (b) C 1～8アルコキシ基、

(c) ハロゲン原子、

(d) ニトロ基、

(e) ニトリル基、

(f) トリフルオロメチル基、または

20 (g) トリフルオロメトキシ基を表す。

ただし、Eが単結合を表す場合、 R^1 と R^8 は一緒になって、C 1～4アルキレン基を表してもよい。

nは0または1～5の整数を表し、

R^9 は水素原子、C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～

25 8アルキニル基を表す。

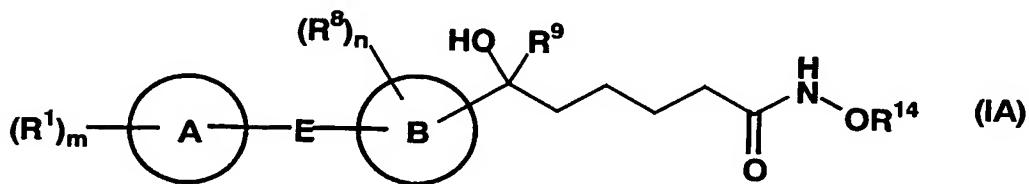
ただし、Eが $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ を表す場合、環AはC 3～7

の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環を表すものとする。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体、それらの非毒性塩またはそれらのプロドラッグ体。

5

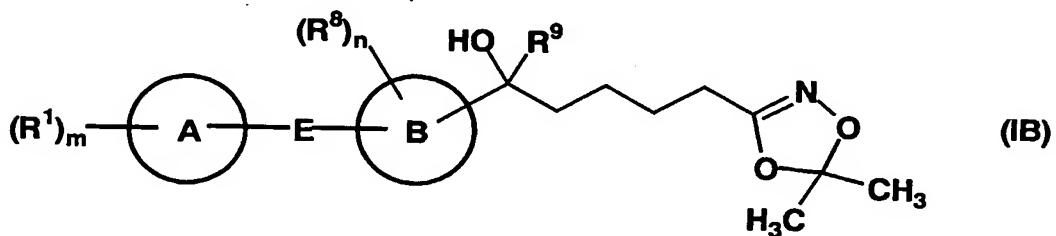
5. 一般式 (IA)



(式中、R¹⁴はC 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基によって置換されたC 1～8アルキル基を表し、その他の記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表す。) で示される請求の範囲4記載の一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ体。

10 15 (式中、すべての記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表す。) で示される請求の範囲4記載の一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ体。

6. 一般式 (IB)



15 (式中、すべての記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表す。) で示される請求の範囲4記載の一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグ体。

7. Eが単結合であり、かつ環AがC 3～15の単環、二環、三環式炭素環である請求の範囲4記載の化合物。

8. Eが単結合であり、かつ環Aが1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環または三環式ヘテロ環である請求の範囲4記載の化合物。

5

9. Eが $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、かつ環AがC3～7の単環式炭素環を表す請求の範囲4記載の化合物。

10. Eが $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、かつ環Aが1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環である請求の範囲4記載の化合物。

11. 化合物が、

- (1) N-ヒドロキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド、
- (2) N-ヒドロキシ-6-(4-ビフェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド、
- (3) N-ヒドロキシ-6-(4-シクロヘキシルフェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド、
- (4) N-ヒドロキシ-6-(4-(4-メチルフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド、
- (5) N-ヒドロキシ-6-(4-(4-メトキシフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド、
- (6) N-ヒドロキシ-6-(4-(トランス-4-プロピルシクロヘキシル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド、
- (7) (R)-N-ヒドロキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)

– 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

(8) (S) – N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (4 – クロロフェニル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

(9) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (ベンゾフラン – 2 – イル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

(10) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (ピリジン – 4 – イル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

(11) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (ピリジン – 3 – イル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

10 (12) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (2 – クロロフェニル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

(13) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (3 – クロロフェニル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

(14) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (4 – プロモフェニル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

15 (15) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (チオフェン – 2 – イル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

(16) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (フラン – 2 – イル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

20 (17) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (1, 3 – ジオキシ – 2, 3 – ジヒドロイソデン – 5 – イル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

(18) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (4 – メチルチオフェニル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

(19) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (ナフタレン – 1 – イル) フェニル) – 6 – ヒドロキシヘキサンアミド、

25 (20) N – ヒドロキシ – 6 – (4 – (ナフタレン – 2 – イル) フェニル) – 6 –

—ヒドロキシヘキサンアミド、

(21) N—ヒドロキシ—6—(4—(4—アセチルフェニル) フェニル) —6
—ヒドロキシヘキサンアミド、

(22) N—ヒドロキシ—6—(4—(4—ヒドロキシフェニル) フェニル) —6
—ヒドロキシヘキサンアミド、

(23) N—ヒドロキシ—6—(4—(ジベンゾフラン—4—イル) フェニル)
—6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(24) N—ヒドロキシ—6—(4—(2—メトキシフェニル) フェニル) —6
—ヒドロキシヘキサンアミド、

10 (25) N—ヒドロキシ—6—(4—(3—メトキシフェニル) フェニル) —6
—ヒドロキシヘキサンアミド、

(26) N—ヒドロキシ—6—(4—(4—トリフルオロメチルフェニル) フェ
ニル) —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(27) N—ヒドロキシ—6—(4—(4—t—ブチルフェニル) フェニル) —6
—ヒドロキシヘキサンアミド、

15 (28) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(5—メチルベンゾオキサゾール
—2—イル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(29) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(ベンゾオキサゾール—2—イル)
フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

20 (30) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(2—(4—メチルチオフェニル)
エチニル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(31) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(4—メチルチオフェニル) フェ
ニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(32) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(4—ジメチルアミノメチル)
25 フェニル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(33) N—ヒドロキシ—6—(4—(トランス—4—ブチルシクロヘキシル)

フェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、

(34) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) フェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、

(35) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - シクロペンチルフェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、

(36) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、

(37) N - ヒドロキシ - 6 - [3 - (4 - クロロフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、

10 (38) N - ヒドロキシ - 6 - [2 - (4 - クロロフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、

(39) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - ((1E) - 2 - フェニルビニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、

(40) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - ((1E) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ビニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、

15 (41) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - ((1E) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) ビニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、

(42) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - クロロフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘプタンアミド、

20 (43) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - クロロフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシ - 7 - オクテンアミド、

(44) N - ヒドロキシ - 6 - (4 - ビフェニル) - 6 - ヒドロキシヘプタンアミド、

(45) (+) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - エチルフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘプタンアミド、

25 (46) (-) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - エチルフェニル) フェニル]

— 6 — ヒドロキシヘプタンアミド、

(47) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(4—ビフェニル) —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(48) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(4—メチルフェニル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(49) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(3—メチルフェニル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(50) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(ベンゾオキサゾール—2—イル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

10 (51) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(2—フェニルエチニル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(52) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(ベンゾチオフェン—2—イル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(53) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(4—(シアノメチル) フェニル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

15 (54) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(4—エチルフェニル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(55) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(4—プロピルフェニル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

20 (56) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(4—ビフェニル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(57) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(1—メチルピペリジン—4—イル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

(58) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(インドール—2—イル) フェニル] —6—ヒドロキシヘキサンアミド、

25 (59) (R) —N—ヒドロキシ—6—[4—(4—シアノフェニル) フェニル]

— 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

(60) (R) —N—ヒドロキシ—6— [4—フェニル—2—メチルフェニル]
— 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

(61) (R) —N—ヒドロキシ—6— (4—シクロヘプチルフェニル) — 6 —
5 ヒドロキシヘキサンアミド、

(62) (R) —N—ヒドロキシ—6— (9, 10—ジヒドロフェナントレン—
2—イル) — 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

(63) (R) —N—ヒドロキシ—6— [4— (1—エトキシカルボニルピペリ
ジン—4—イル) フェニル] — 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

10 (64) (R) —N—ヒドロキシ—6— [4— (4— (N—メチルカルバモイル)
フェニル) フェニル] — 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

(65) (R) —N—ヒドロキシ—6— (4—シクロヘキシルフェニル) — 6 —
ヒドロキシヘキサンアミド、

(66) (R) —N—ヒドロキシ—6— [4— (5—ヒドロキシベンゾフラン—
15 2—イル) フェニル] — 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

(67) (R) —N—ヒドロキシ—6— [4— (2— (4—メチルフェニル) エ
チニル) フェニル] — 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

(68) (R) —N—ヒドロキシ—6— [4— ((1E) —2— (4—メチルフ
エニル) ピニル) フェニル] — 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

20 (69) (R) —N—ヒドロキシ—6— [4— (4—トリフルオロメトキシフェ
ニル) フェニル] — 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

(70) (R) —N—ヒドロキシ—6— [4— (4—エチルチオフェニル) フェ
ニル] — 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

(71) (R) —N—ヒドロキシ—6— [4— (4—メトキシフェニル) フェニ
ル] — 6 —ヒドロキシヘキサンアミド、

25 (72) (R) —N—ヒドロキシ—6— [4— (4— (1—メチルエチル) フェ

ニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(73) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (N, N - ジメチルカルバ
モイルメチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(74) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (ベンゾチアゾール - 2 - イル)
5 フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(75) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (メトキシメトキシメチル)
フエニル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(76) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (6 - メトキシベンゾオキサゾー
ル - 2 - イル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
10 (77) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (6 - メチルベンゾオキサゾール
- 2 - イル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(78) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - メトキシメチルフェニル)
フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(79) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (5 - メトキシベンゾオキサゾー
15 ル - 2 - イル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(80) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - メトキシベンゾオキサゾー
ル - 2 - イル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(81) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (ピペリジン - 1 - イルメ
チル) フエニル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
20 (82) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - ヒドロキシベンゾオキサゾ
ール - 2 - イル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(83) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (6 - ヒドロキシベンゾオキサゾ
ール - 2 - イル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(84) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - ((1E) - 2 - (4 - メチルチ
25 オフェニル) ビニル) フエニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(85) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (5 - メトキシベンゾフラン - 2

－イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(86) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (5 - メチルチオベンゾフラン -
2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(87) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)
5 エチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(88) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)
エトキシ) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(89) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (2 - (ジエチルアミノ)
エチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
10 (90) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル)
フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(91) (S) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - メチルチオフェニル) フェ
ニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(92) (S) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (2 - (4 - メチルチオフェニル)
15 エチニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(93) (S) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (ベンゾオキサゾール - 2 - イル)
フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(94) (S) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (5 - メチルベンゾオキサゾール
- 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
20 (95) (S) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (ジメチルアミノメチル)
フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(96) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (モルホリン - 4 - イルメ
チル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(97) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (ジプロピルアミノメチル)
25 フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(98) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - (5 - フェニルチオフェン - 2 - イル)

— 6 — ヒドロキシヘキサンアミド、
(99) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [5 - フェニルベンゾフラン - 2 - イル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(100) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (メトキシカルボニル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(101) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - カルボキシフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(102) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
10 (103) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(104) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(105) (R) - N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - (2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル) フェニル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
15 またはそれらの非毒性塩である請求の範囲 4 記載の化合物。

12. 化合物が

(1) N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - (4 - (4 - クロロフェニル) フェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
20 (2) N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - (4 - (ベンゾフラン - 2 - イル) フェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド、
(3) (R) - N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - [4 - (5 - メチルベンゾオキサゾール - 2 - イル) フェニル] - 6 - ヒドロキシヘキ
25 サンアミド、
(4) (R) - N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - [4 - (ベ

ンゾオキサゾール-2-イル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキサンアミド、
(5) (R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6- [4- (2- (4-メチルチオフェニル) エチニル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキサンアミド、
5 (6) (R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6- [4- (4-メチルチオフェニル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキサンアミド、
(7) (R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6- [4- (4- (ジメチルアミノメチル) フェニル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキサンアミド、
10 (8) (R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6- [4- (4- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキサンアミド、
(9) (R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6- [4- (4- (ジプロピルアミノメチル) フェニル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキ
15 サンアミド、
(10) N-メトキシ-6- [4- (4-クロロフェニル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキサンアミド、
(11) (R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6- [4- (4- (2- (モルホリン-4-イル) エトキシ) フェニル) フェニル] - 6-
20 ヒドロキシヘキサンアミド、
(12) (R) -N- (1-メトキシ-1-メチル) エトキシ-6- [4- (4- (2- (モルホリン-4-イル) エチル) フェニル) フェニル] - 6-ヒドロキシヘキサンアミド、

またはそれらの非毒性塩である請求の範囲 5 記載の化合物。

(1) (R) - 5 - (5, 5-ジメチル-1, 4, 2-ジオキサゾリン-3-イル) - 1 - [4 - (5-メチルベンゾオキサゾール-2-イル) フェニル] ペンタン-1-オール、

(2) (R) - 5 - (5, 5-ジメチル-1, 4, 2-ジオキサゾリン-3-イル) - 1 - [4 - (4-メチルチオフェニル) フェニル] ペンタン-1-オール、

(3) (R) - 5 - (5, 5-ジメチル-1, 4, 2-ジオキサゾリン-3-イル) - 1 - [4 - (4 - (ジメチルアミノメチル) フェニル) フェニル] ペンタン-1-オール、

10 またはそれらの非毒性塩である請求の範囲 6 記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C259/06, 317/46, 323/63, C07D209/18, 211/34, 213/56, 263/56, 273/01, 277/66, 295/08, 295/14, 307/38, C07D307/79, 307/91, 317/60, 333/24, 333/60, 413/10, A61K31/16, 31/341, 31/343, 31/36, 31/381, 31/404, 31/42, 31/423, A61K31/4245, 31/428, 31/44, 31/445, 31/5375, A61P1/04, 1/16, 3/00, 3/10, 13/12, 15/00, 17/06, 19/10, 29/00, 31/00, 35/00, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C259/06, 317/46, 323/63, C07D209/18, 211/34, 213/56, 263/56, 273/01, 277/66, 295/08, 295/14, 307/38, C07D307/79, 307/91, 317/60, 333/24, 333/60, 413/10, A61K31/16, 31/341, 31/343, 31/36, 31/381, 31/404, 31/42, 31/423, A61K31/4245, 31/428, 31/44, 31/445, 31/5375, A61P1/04, 1/16, 3/00, 3/10, 13/12, 15/00, 17/06, 19/10, 29/00, 31/00, 35/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 4769461, A (Musser et al.), 06 September, 1988 (06.09.88), Claims (Family: none)	1-13
A	EP, 737671, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 October, 1996 (16.10.96), Claims; page 2, line 15 to page 3, line 12 & CA, 2173806, A & JP, 9-118660, A & HU, 9600924, A2 & US, 5804601, A	1-13

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 October, 2000 (18.10.00)Date of mailing of the international search report
31 October, 2000 (31.10.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06506**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Since the compounds as set forth in claim 1 differ from the compounds as set forth in claim 4, these claims have no matter in common in the different scopes thereof. Such being the case, these two inventions cannot be considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06506

Continuation of A. of second sheet

A61P35/02, 37/06, 43/00

Continuation of B. of second sheet

A61P35/02, 37/06, 43/00

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl. ' C07C259/06, 317/46, 323/63, C07D209/18, 211/34, 213/56, 263/56, 273/01, 277/66, 295/08, 295/14, 307/38, C07D307/79, 307/91, 317/60, 333/24, 333/60, 413/10, A61K31/16, 31/341, 31/343, 31/36, 31/381, 31/404, 31/42, 31/423, A61K31/4245, 31/428, 31/44, 31/445, 31/5375, A61P1/04, 1/16, 3/00, 3/10, 13/12, 15/00, 17/06, 19/10, 29/00, 31/00, 35/00,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl. ' C07C259/06, 317/46, 323/63, C07D209/18, 211/34, 213/56, 263/56, 273/01, 277/66, 295/08, 295/14, 307/38, C07D307/79, 307/91, 317/60, 333/24, 333/60, 413/10, A61K31/16, 31/341, 31/343, 31/36, 31/381, 31/404, 31/42, 31/423, A61K31/4245, 31/428, 31/44, 31/445, 31/5375, A61P1/04, 1/16, 3/00, 3/10, 13/12, 15/00, 17/06, 19/10, 29/00, 31/00, 35/00,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 4769461, A (Mussner et al.) 6. 9月. 1988 (06. 09. 88) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-13
A	EP, 737671, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 16. 10月. 1996 (16. 10. 96) 特許請求の範囲, 第2頁第15行-第3頁第12行 &CA, 2173806, A &JP, 9-118660, A &HU, 9600924, A2 &US, 5804601, A	1-13

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 10. 00

国際調査報告の発送日

31.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

爾見 武志

4H 9547



電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に記載された化合物群と請求の範囲4に記載された化合物群とは異なるから、その異なる範囲において両者に共通する事項はない。よって、これら2発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとはいえない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第2ページA. 欄の続き
A61P35/02, 37/06, 43/00

第2ページB. 欄の続き
A61P35/02, 37/06, 43/00